

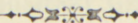
EXPERIMENTELLE UNDERSØGELSER
OVER
KORSEDDERKOPPENS GIFTE

(*EPEIRA DIADEMA*, WALCK.)

AF

L. E. WALBUM

D. KGL. DANSKE VIDENSK. SELSK. SKRIFTER, 7. RÆKKE, NATURV. OG MATHEMATISK AFD. XI. 6



KØBENHAVN

HOVEDKOMMISSIONÆR: ANDR. FRED. HØST & SØN, KGL. HOF-BOGHANDEL

BIANCO LUNOS BOGTRYKKERI

1914

FORORD

Kendskabet til dyriske Gifte og disses Virkninger er af gammel Dato, men først i de sidste Aartier har den experimentelle Biologis store Udvikling givet Mulighed for en mere indgaaende Undersøgelse af disse interessante og vigtige Stoffer.

For enkelte af disse Giftes Vedkommende har man været i Stand til at klarlægge den kemiske Konstitution (f. Eks. Cantharidin, Salamander- og Tudsegifte, Adrenalin o. fl.), idet disse Forbindelser viste sig at være i Besiddelse af den fornødne Stabilitet overfor kemiske og fysiske Indgreb. Den langt overvejende Mængde af de dyriske Gifte synes imidlertid i forskellige af deres Egenskaber at minde om Enzymer, Toksiner eller lignende Forbindelser, og oftest er det ikke muligt at adskille dem fra de ledsagende Proteinstoffer; en dyberegaaende kemisk Undersøgelse efter de almindelige Principer er derfor i disse Tilfælde paa Forhaand udelukket.

Da saaledes adskillige af disse Giftstoffer i mange af deres Forhold minder om den store Mængde af andre dyriske Forbindelser, hvis Udforskning den moderne og navnlig den medicinske Biologi med særlig Forkærlighed og med stort Udbytte har kastet sig over, ligger det nær at overføre de her herskende Anskuelser og Synsmaader samt den nu ret udviklede Forsøgsmetodik ogsaa paa Studiet af de dyriske Gifte. Selv om dette naturligvis i udstrakt Grad allerede har fundet Sted (saaledes særlig for Slangegiftenes Vedkommende), er Antallet af systematiske Undersøgelser paa disse Omraader dog ret lille.

Da jeg i Aaret 1908 paabegyndte disse Studier, havde jeg tænkt mig, at de skulde omfatte Leddyrenes Gifte, idet der indenfor denne Række og særlig i de tre Klasser *Insecta*, *Myriopoda* og *Arachnida* findes talrige Gifte med saa udprægede Egenskaber, at et biochemisk Studium heraf ikke alene vilde være meget fristende, men sandsynligvis ogsaa give Anledning til en Række nye Iagttagelser. Det viste sig imidlertid allerede ved de orienterende Undersøgelser, at dette Felt meget stærkt maatte beskæres, hvis det skulde lykkes indenfor en rimelig Tid at bringe mere end rent overfladiske Undersøgelser ud deraf. Jeg indskrænkede derfor Undersøgelserne til at omfatte Edderkoppegift, Bigift og Hvepsegift. Efter et Par Aars Forløb antog de samlede Forsøg dog et saadant Omfang, at jeg valgte foreløbig kun at fremme Undersøgelserne over Edderkoppegiftene og kun Giftene hos *Epeira diadema*, Walck.

— vor hjemlige Korsedderkop. Forsøgene med Bi- og Hvepsegift var dog allerede da ført ret langt frem, og de herved indsamlede Resultater haaber jeg i nær Fremtid at faa Lejlighed til at supplere med nye og saaledes blive i Stand til at forelægge de samlede Undersøgelser i en senere Afhandling.

Der foreligger en meget sparsom Literatur over Edderkoppenes Gifte, og det er egentlig kun R. KOBERT's og H. SACHS' Arbejder, henholdsvis over det for varmbloedige Dyr giftige Stof og den specifikke Blodgift Arachnolysin, der har givet vægtige Bidrag til vor nuværende Viden om disse Stoffers Natur.

Disse Undersøgelser er udførte paa Statens Seruminstitut, hvis Direktør, min Chef og udmærkede Lærer, Dr. med. THORVALD MADSEN, jeg er overmaade megen Tak skyldig for Raad og Vejledning, samt for den store Velvilje og Interesse, hvormed han til enhver Tid har omfattet mine Bestræbelser for at gennemføre det foreliggende Arbejde.

Ogsaa paa dette Sted vil jeg rette en Tak til Professor, Dr. phil. S. P. L. SØRENSEN for den lærerige Tid, jeg i 1911—1912 tilbragte paa Carlsberg-Laboratoriet væsentlig for at studere de elektrometriske og kolorimetriske Metoder til Bestemmelse af Brintionkoncentrationen, samt for de for mig overmaade nyttige Raad og Vink, jeg saa ofte senere har modtaget. Cand. polyt. SVEN PALITZSCH bringer jeg ligeledes min forbindtligste Tak.

For at tilvejebringe det fornødne Materiale af Korsedderkopper, henvendte jeg mig i Efteraaret 1911 og 1912 til en Række af Landets højere Skoler med Anmodning om Støtte ved Indsamlingen; det Materiale, jeg paa denne Maade modtog, var meget stort og smukt, og jeg vil ogsaa her takke de Herrer Rektorer og Lærere, samt Skolernes Elever for deres uegennyttige og møjsommelige Arbejde.

Dyrlæge WOLLESEN i Rude skylder jeg Tak for den utrættelige Iver, hvormed han har staaet mig bi ved Indsamlingen af forskellige Dyr.

Forf.

INDLEDNING

Vor almindelige Korsedderkop, *Epeira diadema*, Walck., hører til Ordenen *Araneina* (de ægte Edderkopper), en Orden indenfor *Arachnida*. Giftapparatet er — som hos alle ægte Edderkopper — kraftig udviklet. Chelisererne er toleddede og Basalledet særlig kraftig uddannet; Endeledet er kloformet og kan slaas ind, er forsynet med en skarp Spids og tjener til at saare Bytte eller Fjender. Ved dettes Spids udmunder Giftkanalen, der løber igennem Basalledet til Giftkirtelen, der er omgivet af et spiralformet snoet Muskellag; ved Sammentrækning af dette Muskellag presses Giftkirtelens Indhold ud i det af Kloledet frembragte Saar.

Dens Bid er, som alle Edderkoppers, giftigt for Insekter; den angriber kun overmaade sjælden Mennesker, for hvem dens Bid synes at være ret ufarligt; der findes dog Angivelser af OZANAM (1) (1856), ifølge hvilke Korsedderkoppens Bid hos Mennesker har foraarsaget Leddesmerter, almindelig Mathed, Blødninger, Hovedpine samt Kolik; det forekommer yderligere KOBERT (2) (1901), at der er al mulig Grund til at være mistænkelig overfor en Edderkop, der har to saa ondartede Slægtninge som *Epeira lobata* og *Epeira fasciata*, og efter at det er lykkedes KOBERT at vise, at den almindelige Korsedderkop overalt i sit Legeme indeholder store Mængder af en Gift med ligesaa frygtelige Egenskaber som Giften i de farlige russiske *Lathroductus*-arter, finder han Anledning til at gøre opmærksom paa, at de kraftigere Korsedderkopper utvivlsomt vil være i Stand til at gennembide den sarte Barnehud, særlig hvor denne er tynd, som f. Eks. paa Læberne, og derved fremkalde Forgiftninger. De andre her i Norden almindelig forekommende Arter af Edderkopper (*Tegenaria*, *Drassus*, *Agalena*, *Argyroneta* o. fl. a.) synes ikke at indeholde saadanne Giftstoffer og maa vel betragtes som ufarlige for Mennesker.

De giftigste og for Mennesker og Husdyr farligste Edderkopper findes i Troperne; de der forekommende Arter er ofte meget store; Fugleedderkoppen, *Mygale fasciata*, samt den i Sydamerika levende *Theraphosa Blondii* o. fl. a. bliver 8—20 cm lange, og allerede paa Grund af Giftkirtlernes Størrelse maa man formode, at disse Dyr's Bid kan være farligt. Dog er det ikke altid saaledes, at de største Edderkopper er de farligste, saaledes som v. LINSTOW (3) formoder, idet han fremsætter som sin Anskuelse, at Giftvirkningens Størrelse er proportional med Edderkoppens Størrelse.

KOBERT imødegaar denne Paastand og siger, at dette passer for Dyr af samme Art og for det første Bid; for Edderkopper af forskellig Art gælder dette derimod ikke, idet saavel Giftens Art som ogsaa Bideorganerne hos ligestore Edderkopper af forskellige Arter kan være ret forskellige; saaledes formaar selv en ret stor Kors-edderkop i Almindelighed ikke at gennembide den menneskelige Hud, medens den meget mindre *Karakurt* foruden Menneskets tillige formaar at gennembide Oksens, Hestens og Kamelens betydelig tykkere Hud.

Meddelelserne om Forgiftninger efter Bid af de tropiske Arter er, ligesom forøvrigt ogsaa for de europæiske Arters Vedkommende, stærkt modstridende. Enkelte lagttagere finder Forgiftningerne mindre alvorlige og ofte ganske ufarlige, medens andre betegner dem som overmaade farlige og ofte dødelige. C. L. CREMER (4) beretter saaledes om et Tilfælde i Brasilien, hvor fire Medlemmer af den samme Familie døde i fire paa hinanden følgende Nætter, uden at man vidste hvoraf, da de alle om Aftenen havde været sunde og friske; da man paa Underarmen af den sidst døde fandt et lille Bidsaar, foretoges straks en Husundersøgelse, hvorved man fandt en stor Kæmpeedderkop, og efter at denne var bleven dræbt, ophørte de pludselige Dødsfald.

Edderkoppeforgiftninger har været kendt langt tilbage i Tiden, og den fyldigste Gengivelse af disse Forgiftningers Historie foreligger utvivlsomt i R. KOBERT'S Monografi: *Beiträge zur Kenntniss der Giftspinnen* (1901); det fremgaar heraf, at Edderkoppernes Giftighed var almindelig kendt paa SOKRATES' Tid, altsaa c. 400 Aar før vor Tidsregning. Allerede ARISTOTELES skelner mellem flere Arter, hvoraf to er stærkt bidende; at ARISTOTELES til forskellige Tider solgte Edderkopper til Apotekerne viser, at man allerede da anvendte disse Dyr som Lægemedel. Saavel ARISTOTELES som en stor Række senere Forfattere beskriver mere eller mindre indgaaende Forgiftningssymptomerne efter Edderkoppebid. Meddelelserne er dog — som ovenfor nævnt — paa mange Punkter stærkt divergerende, og vil man have et nogenlunde paalideligt og udførligt Billede af disse europæiske Forgiftningers Forløb, maa man gennemgaa den nyere Literatur lige op til vor Tid.

Den eneste i Tyskland hjemmehørende energisk bidende Edderkop er ifl. BERTRAU¹ *Chiracanthium nutrix* Walck. FOREL (5) saavelsom BERTRAU blev bidt af den og led meget under Biddets Følger. FOREL maatte, da han gik hjem, lade sig støtte af en anden. BERTRAU følte Biddet som en hæftig Brænden, der næsten øjeblikkelig bredte sig over Armen og Brystet; to Gange indtraadte kortvarige Kuldegysninger. Almenbefindendet blev først normalt efter to Ugers Forløb.

I tidligere Aarhundreder frygtede man meget *Tarantelen*, da dens Bid mentes at være Aarsag til en livsfarlig med Ophidselsestilstande og Danseraseri forbundet Sygdom, for hvilken Musik var det eneste Helbredelsesmiddel. Det maa nu betragtes som utvivlsomt, at Tarantelens Bid for Mennesket er ret ufarligt og i det højeste kan give Anledning til lignende Forgiftninger som af *Chiracanthium nutrix*, saa den omtalte Sygdom — Tarantismen — maa vist udelukkende tilskrives den da herskende

¹ cit. efter KOBERT (2).

Uvidenhed og Overtro. Til Tider antog forøvrigt Tarantismen epidemisk Udbredelse (Tarantelepidemi); til de syge sluttede sig andre, og i store Skarer drog de fanatiserede Mennesker dansende og spillende fra By til By. De som Tarantisme opfattede Tilfælde har sandsynligvis været af meget forskellig Art, og i mange har det vist drejet sig om hysteriske, nervøse eller sindssyge Individider.

Vi adskiller nu den italienske Tarantel, *Tarantula Apuliae Rossi s. Lycosa Tarantula L.* fra den russiske *Trochosa singoriensis*. En tredje Art er den græske Tarantel, *Lycosa Hellenica*.

Til Europas farligste Arter hører Slægten *Lathroedectus*. De i Frankrig forekommende Eksemplarer af *Lathroedectus tredecimguttatus* er dog ofte saa lidet giftige, at man (BORDAS¹) har stillet dens Giftighed stærkt i Tvivl, medens dog andre (GUBERT¹) har iagttaget svære Forstyrrelser i Muskel-, Nyre- og Tarmfunktionerne hos Patienten.

Foruden denne, den italienske Malmignatte (*Lathroedectus tredecimguttatus*), hører ogsaa den græske Malmignatte (*Lathroedectus conglobatus*) og den russiske Karakurt (*Lathroedectus lugubris s. Lathroedectus Erebus*) herhen; den sidste er af disse langt den giftigste; den bider Mennesker og Husdyr og anretter derved i de varme Sommermaaneder stor Skade i det sydlige Ruslands Steppeegne. Herom fortæller MÖTSCHULSKY og A. BECKER (6), at disse Edderkopper ofte optræder i saadanne Mængder, at alle Græsgange vrimler deraf; Kvæget kan ikke undgaa at træde dem ned og bliver derved ofte bidt, den derved opstaaede Smerte gør Dyrene rasende og jager dem fra hinanden i alle Retninger; de bides ofte flere Gange og dør undertiden i Løbet af ret kort Tid. De i disse Egne nomadiserende Folkeslag skal paa denne Maade i Aarene 1838—39 have mistet c. 70000 Okser. SCHTSCHENSNOWITSCH (7) meddeler, at der i et mindre Steppedistrikt syd for Gouv. Samara mellem Wolga- og Uralfloden i Løbet af een Sommer (1869) blev bidt:

48 Mennesker, hvoraf 2 døde,			
173 Kameler,	”	57	”
218 Heste	”	36	”
116 Okser,	”	14	”

SCHTSCHENSNOWITSCH giver følgende Beskrivelse af Forgiftningens Forløb hos Mennesker, og da denne er en af de meget faa udførlige Meddelelser om dette Emne, aftrykkes den her in extenso.

Paa Bidstedet bemærker man for det meste to røde Prikker som efter Naalestik i en Afstand af 2—3 Linier fra hinanden. Den syge føler paa dette Sted en brændende, knibende Smerte uden Svulst eller Rødme af Huden. Fra det bidte Sted breder Smerten sig langs hele Lemmet i Løbet af 10—15 Minutter; efter 1—2 Timer har den bredt sig over hele Legemet og med Hovedsæde i Ryggen, hvorved den syge bliver urolig, kaster sig frem og tilbage og klager over en nagende og brændende Smerte, der ikke lader ham i Ro og fremkalder en rigelig og kold Svedafsondring særlig i Ansigtet. Efter at Smerten har bredt sig mere, opstaar Svimmelhed, Angstfølelse, Trykken for Bryst og Underliv samt cyanotisk Hudfarve. Efter nogle Timers galleholdige Opkastninger, Smerte i Hypochondrierne, Kramper i Fingre og

¹ cit. efter KOBERT: Lehrbuch der Intoksikationen.

Tæer, Tilbageholdelse af Urinen og Bevidstløshed som ved tyfoid Feber. Smerterne i Knoglerne optræder periodisk, i Begyndelsen hvert 3die eller 5te Minut, derefter sjældnere, paa Sygdommens tredie Dag hver 2den eller 3die Time. Den syge taler meget lidt, svarer ugerne, stønner stadig, kaster sig frem og tilbage og skriger ofte. De hæftige Smerter forhindrer Søvn saavel om Dagen som om Natten. Huden, særlig paa de yderste Dele af Ekstremiteterne til Albuen og Knæet, er blaalig og kold som hos en Kolerapatient; yderligere føler den syge den hæftige Brænden og forlanger stadig at blive overhældt mnd koldt Vand. Pulsen er lille, haard og fremskyndet, Aandedrættet besværligt. Saasnart den forgiftede træt lukker Øjnene, ser han straks en Lathroedectus for sig, som vil bide ham, og han skriger op; i det hele iagttaget man før Døden Angst og Frygt. Denne Tilstand kan vare tre til fire Døgn, hvorefter der som Regel indtræder en Reaktionsperiode, d. v. s. Huden bliver rød og varm, og Smerterne aftager; kort afbrudt Søvn indtræder, samt Lyst til Mad, og efter 5—6 Dage begynder den syge lidt efter lidt at komme sig; helt rask bliver han først efter 2—3 Uger, og hos nogle vedvarer en almindelig Svækkelsestilstand endnu 1—2 Maaneder. Hvis der efter et Lathroedectusbid straks optræder hæftige Forgiftningssymptomer, og ingen Hjælp er ved Haanden, kan den forgiftede dø i Løbet af 1—2 Døgn.

Det har i denne Forbindelse Interesse at se, hvorledes Kirgiserne og Kalmukkerne forstaar at beskytte sig selv og deres Husdyr imod disse farlige Edderkopper. WLANGALI¹ beretter herom, at Edderkopperne nærer en stærk Frygt for Faarene, for hvem de udgør en lækker Spise, og naar de nomadiserende Folk drager til en ny Græsgang, hvor der findes giftige Edderkopper eller Skorpioner, driver de sædvanligvis først en Faarehjord derhen, hvorpaa de nogle Dage senere ubekymret slaar Lejr. Enhver, der i Sommermaanederne berejser de sydlige Stepper, sover med Faareskind under sig, da disses Lugt, særlig hvis de er friske, er tilstrækkelig til at holde Edderkopperne borte.

Paa Grund af de her beskrevne Forhold har man formodet, at Faarene var i Besiddelse af en vis Immunitet overfor Edderkoppebid, men dette synes ikke at være Tilfældet, idet KOBERT ved Forsøg har godtgjort, at disse Dyrs Modtagelighed for Karakurtegiften ved intravenøs Injektion var ganske den samme som Hundes, Kattes og Geders. KOBERT formoder derfor — og sikkert med Rette — at Beskyttelsen maa tilskrives disse Dyrs tætte Haarbeklædning og deres haarde Munddele.

Ifølge alle Meddelelser er Edderkoppebid farligst i de varme Sommermaaneder (Befrugtningstiden?).

Den therapeutiske Anvendelse af Edderkopper har nærmest kun kulturhistorisk Interesse. Som tidligere nævnt fandt en saadan Anvendelse Sted allerede i Oldtiden; PEDANIUS DIOSKORIDES, der levede i det andet Aarhundrede efter vor Tidsregning, taler i sin berømte Materia medica om to Edderkoppearter, hvilke han saavel ind- som udvortes anvendte mod Koldfeber; det er ikke uden Interesse, at DIOSKORIDES kendte den endnu som Folkemiddel almindelige Anvendelse af Spindelvæv som blodstillende Middel.

At Troen paa Edderkoppernes therapeutiske Værdi har holdt sig op igennem Tiderne, faar man et levende Indtryk af ved at gennemblæse OZANAMS (1) Afhandling om dette Emne (1856). I største Alvor forsøger OZANAM at retfærdiggøre den ind-

¹ cit. efter KOBERT (2).

vortes Anvendelse af Edderkoppegift i Therapien, idet han henviser til de Symptomer, der opstaar efter Edderkoppebid eller efter Indførelse af Giften i Saar. Forf. mener, at Giften ogsaa under visse Omstændigheder kan virke ved Absorption fra Maven, enten ved meget store Enkeltdoser eller ogsaa ved stærke Fortyndinger, idet den da modstaar Mavesaftens destruerende Indflydelse, og at der saaledes foreligger et Grundlag for den indvortes therapeutiske Anvendelse.

Tarantelen fremkalder ved Bid periodisk tilbagevendende Feber- og Nervetilfælde, hæftig Svedafsondring, Irritation af Genitalia m. m. Ifølge OZANAM lader Tarantelen sig derfor anvende indvortes mod haardnakkede Febertilstande, ved forskellige Nerve- lidelser, Hysteri, Hypokondri, Mani, Delirium, Epilepsi, nervøs Tarantismus og mod Følgerne af Tarantelstik, udvortes ved Phlegmoner og Anthrax.

OZANAM aabenbarer sig herved som Homøopath følgende den gamle Doktrin: *similia similibus*, en forøvrigt over 2000 Aar gammel Anskuelse med Hensyn til Edderkopper, idet det hos vilde Folkeslag og forøvrigt endnu i store Dele af Rusland formenes, at enhver Edderkop er det bedste Middel imod sit eget Bid.

Vi ser endvidere, at OZANAM troede paa Tarantismen som en direkte Følge af Tarantelbid.

I Meksiko anvendes Tarantelen ved forskellige Hudlidelser, særlig Lepra; man benytter dertil en alkoholisk eller ætherisk Tinktur af knuste Taranteler, et Dekokt af Taranteler eller et Cerat heraf.

Mygale frembringer og helbreder Kollaps og Feber, medens *Segestria*, *Clubione* og *Tegenaria* har en mere lokal Virkning og benyttes ved visse Betændelser i Huden. *Clubione medicinalis* anvendes i nogle Dele af Amerika som Vesicans ganske som Kantharider, indvortes som Aphrodisiacum og som Irritationsmiddel ved Blæresygdomme.

Lathrodectus berømmes som Middel mod Kollaps, Kardialgi, Asthma, Konvulsioner, kroniske Leddesmerter, samt Ikterus.

Vor hjemlige Korsedderkop, *Epeira diadema* har fundet Anvendelse som Anti-periodicum og Sudorificum.

I et Arbejde fra den senere Tid giver JÜHLING (8) (1900) Meddelelse om 18 forskellige Anvendelser af Edderkopper, der dog tildels dækker de af OZANAM anførte. Forf. oplyser her, at det bekendte Strobelbergske Plaster i det væsentlige bestod af knuste Husedderkopper. Det var dette Plaster, som Greven af Würtemberg afkøbte en vis Dr. Strobelberg fra Heilbronn for 100 Daler, for at dets Sammensætning paa Grund af dets store Nytte kunde blive almindelig bekendt.

Medens den moderne allopathiske Lægevidenskab ganske har forladt den therapeutiske Anvendelse af Edderkopper, finder Præparater af disse Dyr endnu Anvendelse i Homøopathien; i de homøopathiske Farmakopeer findes et Præparat *Ara-nein*; der fremstilles ved Extraktion af de knuste Edderkopper med mere eller mindre fortyndet Alkohol. Hertil benyttes i Amerika *Mygale avicularis* og i Europa *Epeira diadema*.

De experimentelle Undersøgelser, der foreligger over selve Edderkoppernes

Kirtelsekret, er meget faa, og dette har vel sin nærmeste Aarsag i den store Vanskelighed, der er forbundet med Tilvejebringelse af det fornødne Materiale.

Selv Forsøg paa at studere Giftens Virkninger ved at lade Edderkopper bide de almindelige Forsøgsdyr er kun ganske faa.

LUIGI TOTI¹ (1787—1789) udførte saadanne Forsøg, idet han lod en Malmignatte (*Lathroductus*) fire paa hinanden følgende Dage bide en Høne under Vingerne; hver Gang foraarsagede Biddet Konvulsioner, Dyret kunde kun med Anstrengelse holde sig paa Benene, og Kroppen svulmede stærkt op, men Dyret kom sig dog fuldstændigt i Løbet af tre Uger. Et lignende Forsøg med en Hane gav samme Resultat. En Due, i hvis Næb der blev anbragt en lille Malmignatte, blev bidt og fik hæftige Krampeanfald, og mistede Evnen til at bevæge Ben og Vinger; Kroppen svulmede op, og Dyret døde paa 8 Dage. Ganske unge Haner døde faa Timer efter Biddet. TOTI lod en Malmignatte stikke en Hund i Underlæben, Dyret udstødte et Hyl og kastede sig omkring; Halsen svulmede op, og i flere Dage tog Dyret ingen Næring til sig, var mat og kunde næppe holde sig paa Benene; efterhaanden indtraadte dog Helbredelse. Katte, Hunde og Kaniner fik tørrede og pulveriserede Edderkopper ind med Føden, men forblev ganske sunde. En Dag blev TOTI selv bidt paa forskellige Steder af Kroppen af fire ganske smaa Malmignatter; han følte Biddene som Loppestik, og paa Bidstederne optraadte smaa Pustler, men Forstyrrelser i Almenbefindendet indtraadte ikke.

ANT. RAIKEM¹ (1827) har ogsaa studeret Malmignattens Giftvirkning og lod en stor Kanin bide af fire Hunner og een Han; hver enkelt Edderkop bed i flere Minutter og nogle endog paa flere Steder. Paa hvert Bidsted saa man to røde Punkter. Bortset fra nogle Muskeltræknninger omkring de bidte Steder, en vis Træghed og Slappelse, syntes Dyret dog atter at komme sig. Den følgende Morgen kunde det dog næppe bevæge sig, tog kun lidt Næring til sig og havde hyppige Krampeanfald; den følgende Nat døde det. RAIKEM lod en anden Kanin bide af kun een Hundedderkop, men herefter optraadte hverken lokale eller universelle Forstyrrelser. Han forsøgte yderligere at lade en ny Kanin bide af en Edderkop, som han i Forvejen havde tirret; paa Bidstedet opstod en rød Plet, i hvis Centrum der fandtes en hvid Pustel. Dyret syntes at befinde sig ganske vel, men efterhaanden blev det mat, mistede Appetiten og døde Natten imellem den femte og sjette Dag efter Biddet.

Forf. lod en Hundedderkop bide en Due i Abdomen; Dyret blev mat med hængende Hale, kunde næsten slet ikke bevæge sig og tog hverken Næring eller Vand til sig og døde efter 26 Timers Forløb. Forsøget gentoges med en anden Due (om der anvendtes den samme Edderkop eller en anden, fremgaar ikke af Raikems Meddelelse); den blev som den foregaaende slap og mat og spiste ikke, Legemet svulmede op, og paa Bidstedet opstod der en blaa Plet, men trods alt kom Dyret sig fuldstændigt i Løbet af nogle Dage. En ung Hund, som R. lod bide af en Hundedderkop, havde flere Dage en over hele Legemet udbredt Sitren, men forblev forøvrigt sund.

¹ cit. efter KOBERT (2).

KOBERT (2) forsøgte at lade russiske Taranteler (*Trochosa singoriensis*) bide saavel sig selv som sin Laboratorietjener, men det lykkedes ikke trods mange Anstrengelser.

Selv om der saaledes ingen Grund er til at betvivle Tilstedeværelsen af endog ofte meget stærkt virkende Kirtelgifte hos Edderkopperne, mener BLACKWELL (9) dog ved sine Forsøg at have vist, at Edderkoppernes Giftsekret er uden Virkning paa de bidte Insekter, samt at de bidte Dyr dør udelukkende som en Følge af den mekaniske Læsion, idet han viser, at Insekter, der er stukket med fine Naale, ligeledes gaar til Grunde. Disse Forsøg imødegaaes stærkt af BERTKAU (10), der ved sine Undersøgelser naar til ganske andre Resultater; dog tror han at have iagttaget, at Giften er mindre virksom i fugtig, kølig Tordenluft, og antyder, at BLACKWELL muligvis har foretaget sine Forsøg under saadanne Omstændigheder, eller at han har anvendt Dyr, der har været holdt i Fangenskab i længere Tid, og som derfor har mistet noget af deres Giftighed.

Forøvrigt ved man om selve Giftsekretet, at det er en vandklar Vædske af „olieagtig“ Konsistens. Almindeligst antages, at Sekretet har en sur Reaktion (bl. a. BLACKWELL); KLINGER¹ angiver dog, at dette reagerer neutralt.

Ifølge MENGE (11) afsondrer Edderkopperne ved Behandlingen af deres Bytte en betydelig Mængde Spyt, hvilket ifl. WESTBERG (12) indeholder store Mængder af et proteinstofspaltende Enzym af trypsinagtig Karakter.

R. KOBERT (2) er den første, der efter de moderne farmakologiske Principper har undersøgt Edderkoppesgiftenes Virkninger, og for til sine Forsøg at faa Giften i Opløsning, ekstraherede han de hele Dyr eller Dele deraf dels med destilleret Vand og dels med fysiologisk Kogsaltopløsning. I Begyndelsen anvendte KOBERT kun Cephalothorax, da Giftkirtlerne findes heri, men iagttog dog snart, at Ekstrakterne af Bagkroppen var ligesaa virksomme, og slutter heraf, at Giftens Virkning ikke kan være afhængig af Giftkirtelens Indhold. K. finder ligeledes store Mængder Gift i Ekstrakter af Benene og viser saaledes, at Giftstofferne er at finde overalt i Dyrenes Legeme, endog i Æggene og i de nyfødte Dyr.

Med disse Giftopløsninger (dels af Karakurter, *Lathrodectus Erebus* og dels af *Epeira diadema*) har KOBERT udført et meget stort Antal Undersøgelser, der i det væsentligste gik ud paa at studere Forgiftningsbilledet hos Forsøgsdyrene.

Som Resultat af Forsøgene med Karakurtegiften finder KOBERT, at de iagttagne Forgiftningssymptomer i det hele og store passer med de kliniske Beretninger om Forgiftninger hos Mennesker og Dyr efter Bid af disse Edderkopper. Det fremgaar heraf, at Karakurten indeholder en Gift, der lammer Hjærtet og Centralnervesystemet uden forudgaaende Pirring af de motoriske Centrer. Er den Giftmængde, der kommer i direkte Berøring med Blodet, stor, kan der fremkomme Hæmolyse og Karthromboser. Giften er hverken et Alkaloid, et Glykosid eller en Syre, men kan karakteriseres som en Giftæggehvide eller et giftigt Enzym, der har en vis Lighed med andre dyriske Gifte og særlig med Skorpiongiften.

¹ cit. efter KOBERT (2).

KOBERTS Forsøg over Korsedderkoppens Giftstoffer viser, at disse er af lignende Natur som Karakurtegiften, men dog noget svagere virkende; de kemiske Undersøgelser gør det sandsynligt, at Giften er bundet til en Albumin. Begge Gifte destrueres ved Kogning.

Ifølge KOBERTS Undersøgelser fremgaar det yderligere, at Ekstrakter af Karakurter og *Epeira diadema* er i Besiddelse af stærkt udprægede hæmolytiske Egenskaber, samt er i Stand til at fremskynde Koagulationen af ikke defibrineret Blod. Udover disse Paavisninger foretog KOBERT ikke Forsøg med disse Stoffer.

I 1902 — Aaret efter at KOBERTS Undersøgelser blev offentliggjorte — fremkom SACHS (13) med ret indgaaende Studier over dette i *Epeira diadema* forekommende Hæmolysin, idet han gav det Navnet *Arachnolysin*. SACHS viste, at *Arachnolysin* virkede opløsende paa Blodlegemer af Kanin, Rotte, Mus, Menneske, Okse og Gaas, medens Blodlegemer af Marsvin, Hest, Faar og Hund var ganske ufølsomme; kun de følsomme Blodlegemearter formaar at binde Hæmolysinet. SACHS gør tillige opmærksom paa, at Blodlegemernes Følsomhed kan være afhængig af det Dyrs Alder, hvorfra Blodlegemerne stammer, idet saaledes Blodlegemer af nyfødte Høns er ufølsomme og ikke binder Lysinet, medens Blodlegemerne af ældre Høns binder dette og er ret følsomme. BELONOWSKY (14) meddeler, at Blodet af nyfødte Kaniner indeholder Blodlegemer, der er ufølsomme for *Arachnolysin* ved Siden af andre meget følsomme.

Efter SACHS' Forsøg er dette Hæmolysin ret følsomt for Opvarmning; 40 Min. Opvarmning til 56° C. synes ikke at svække det, 40 Min. Opvarmning til 60° C. svækker det noget, og efter 40 Min. Opvarmning til 70—72° er det fuldstændig destrueret. Ifølge BELONOWSKY ødelægges *Arachnolysin* efterhaanden ved gentagen Frysning og Optøning.

KOBERT viste for det for varmblodige Dyr giftige Stofs Vedkommende, at en Tilvænnning, en Immunisering, hos Forsøgsdyrene er mulig, uden dog at undersøge, om dette skyldes en Antitoksindannelse, eller iøvrigt at forfølge Spørgsmaalet videre. At der her virkelig er Tale om Antistoffer, der cirkulerer frit i de immuniserede Dyrs Blod, er senere vist af BELONOWSKY og KONSTANSOFF (15).

*Arachnolysin*ets Antigennatur konstateredes af SACHS, idet det lykkedes ham at fremstille virksomme Antihæmolysiner ved Immunisering af Marsvin og Kaniner.

Som omtalt paaviste WESTBERG (12) Tilstedeværelsen af proteolytiske Enzymer i Edderkoppernes Spyt. Om Proteasers Forekomst i Edderkopper findes forøvrigt en Del spredte Meddelelser (BERTKAU (16), A. B. GRIFFITHS og A. JOHNSTONE (17), PLATEAU (18) og R. KOBERT (19)), men udover at disse Enzymer synes at være af tryptisk Karakter, ved man intet om deres Egenskaber. I den nævnte Literatur findes ogsaa Angivelser om, at der i Edderkopper er paavist en Række andre Enzymer, nemlig *Diastase*, *Lipase*, *Inulinase* samt *Chymosin*, men udover denne Paavisning giver ingen af disse Undersøgelser nogen Oplysning.

SACHS er den eneste, der har forsøgt at indføre en Nomenklatur for de hos Edderkopperne forekommende Giftstoffer, idet han har givet det af KOBERT fundne,

men af ham nøjere undersøgte Hæmolysin hos Korsedderkoppen, *Epeira diadema*, Navnet *Arachnolysin*; denne Betegnelse er mindre heldig valgt, da den nødvendigvis maa omfatte alle forekommende Hæmolysiner hos de forskellige Ordener, der hører til *Arachnoidea* (*Arachnida*), der som bekendt udgør en af Leddyrenes 4 Klasser; foruden *Araneina* (de ægte Edderkopper) hører hertil tillige bl. a. *Scorpionidae*, hos hvis Arter der findes udprægede Hæmolysiner, der er i Slægt med Slangegifthæmolysinerne, og ganske væsensforskellige fra de ægte Edderkoppers; Betegnelsen *Arachnolysin* kan derfor med samme Ret anvendes overfor Skorpionernes Hæmolysin, og noget saadant har selvfølgelig aldrig været SACHS' Mening.

Jeg foreslaar som Fællesbetegnelse for alle de hos de ægte Edderkopper forekommende Hæmolysiner Navnet *Araneilysin* (for de for varmblodige Dyr giftige Stoffer *Araneitoksin* og for de forekommende Tryptaser *Araneitrypsin*); de forskellige Arters Gifte, som *Epeiratoksin*, *Epeiralysin*, *Lathroductuslysin* o. s. v., falder da naturlig her ind under.

Disse Undersøgelser over Korsedderkoppens Giftstoffer falder i to Grupper, nemlig: A. Undersøgelser over Giftkirtelens Sekret, og B. Undersøgelser over Epeiratoksin, -lysin og -trypsin. Da Giftkirtelsekretet maa betegnes som et overordentlig vanskelig tilgængeligt Materiale, er Undersøgelserne heraf naturligvis ret begrænsede og derfor alle samlede under A uden yderligere Gruppering. De under B nævnte tre Stoffer er imidlertid tilgængelige i saa godt som ubegrænsede Mængder, og Undersøgelserne herover er henført til tre særlige Afsnit.

A. Undersøgelser over Giftkirtelens Sekret.

Som omtalt er Edderkoppens Cheliserer toleddede. Basalledet er kraftig udviklet, hvorimod Endeledet er betydelig mindre og kloformet; i dette sidstes Spids udmunder Giftkanalen, der strækker sig igennem Basalledet og fører til den i den øverste Del af det uleddede Cephalothorax liggende langstrakte Giftkirtel.

Giftkirtelens Sekret er en klar, farveløs Vædske af en fad, undertiden let bitter Smag; dets Reaktion er ifl. BLACKWELLS (9) Forsøg sur, hvilken Angivelse findes hos KOBERT (2) og FAUST (20), og dette maa vel betegnes som den almindelige Opfattelse; da der imidlertid fandtes en Angivelse af KLINGER¹, ifølge hvilken Edderkoppernes Sekret har en neutral Reaktion, følte jeg mig foranlediget til selv at underkaste Spørgsmaalet om Giftens Reaktion en nærmere Undersøgelse.

Som allerede BLACKWELL (9) i Aaret 1848 bemærker, er det nødvendigt ved disse Undersøgelser at udvise stor Forsigtighed for ikke at faa Giften blandet med Dyrets Spyt, der — ligesom Blodet — reagerer ret stærkt alkalisk. Ved mine egne Undersøgelser er jeg gaaet frem paa følgende Maade: Dyret gripes ved Hjælp af en bred Pincet med et rask og sikkert Tag om Bagkroppen; i samme Øjeblik spærres Giftkrogene stærkt ud fra hinanden, og paa Spidsen af hver pipler hurtigt en lille klar Giftdraabe frem; denne opsuges straks af Lakmuspapir eller — hvad der er bedre — i et meget fint Haarrør; man maa paase, at Dyret ikke slaar Giftkrogene sammen og bider i Papiret eller Haarrøret, da derved let Spyt tilblandes. Det er nødvendigt at handle hurtigt, og et godt Resultat opnaas ikke uden nogen Øvelse.

Et Forsøg (^{19/9} 1911) gav som Resultat, at Sekretet hos alle de undersøgte 10 Dyr reagerede stærkt alkalisk (paa Lakmuspapir).

Den ^{24/9} 1911 undersøgte 24 store Dyr, der var indfangede for 3 Dage tilbage, og som i dette Tidsrum ingen Føde havde indtaget. Giftsekretet af samtlige Dyr reagerede stærkt surt. For at undersøge, om den korte Sulteperiode var Aarsag til den sure Reaktion, fodredes hver Edderkop med en levende Flue. Alle Dyrene kastede sig graadig over Fluerne, og efter 5 Timers Forløb var saagodtsom alt forlængst opspist. Ved nu igen at undersøge Giftsekretet viste det sig, at det i alle Tilfælde reagerede stærkt alkalisk. En Del af Dyrene anbragtes i Iskælder (c.

¹ cit. efter KOBERT (2).

4—5° C.), medens Resten blev staaende ved Stuetemperatur, men saavel før som efter Fodring (hver 2den—3die Dag 1 Flue) reagerede Giften stadig alkalisk; Dyrenes Sekret undersøgtes med faa Dages Mellemrum — ogsaa efter længere Sulteperioder — til den ¹⁰/₁₁ 1911, men Reaktionen forblev i alle Tilfælde alkalisk.

Den ⁵/₁₀ 1911 undersøgtes 50 Edderkopper, der var indsamlede samme Dag, og alle Dyrenes Sekreter reagerede alkalisk.

Den ²⁶/₉ 1911 indfangedes 10 store Dyr, hvis Sekret reagerede alkalisk; de blev staaende ved Stuetemperatur uden Foder; den 27. og 28. reagerede de alle alkalisk, den ²⁹/₉ de 9 alkalisk og den ene sur, den ³⁰/₉ alle alkalisk, den ²/₁₀ 9 alkalisk og 1 sur (ikke den samme som den ²⁹/₉); den ³/₁₀ fik de alle en Draabe Vand, ligeledes den ⁵/₁₀ og ⁹/₁₀, og paa denne sidste Dag tillige hver en Flue, men i alle Tilfældene var Sekreternes Reaktion alkalisk.

Det synes saaledes ifølge disse Forsøg, at Edderkoppens Giftsekret kan have en højst forskellig Reaktion, svingende fra stærkt sur til stærkt alkalisk; i de undersøgte Tilfælde var Sekretets Reaktion dog overvejende alkalisk.

For at undersøge, om Giftstoffet indeholdt koagulable Proteinstoffer, opsamledes en ringe Mængde Sekret i et fint Haarrør, der efter at være tilsmeltet i begge Ender opvarmedes i Vandbad til forskellig Temperatur; Opvarmningen foretoges paa den Maade, at Haarrøret først anbragtes 5 Min. ved 50° C., hvorefter det iagttoges under Mikroskopet ved svag Forstørrelse og dæmpet Lys for at godtgøre, om der var indtraadt Koagulation eller ikke; derefter anbragtes det 5 Min. ved 55° C., og efter mikroskopisk Undersøgelse atter 5 Min. ved 60° o. s. v. med 5° Mellemrum til 100°. Det viste sig ved disse Forsøg, at begyndende Koagulation indtraadte ved 65° C., ved 70° C. var den stærkere og efter 5 Min. yderligere Ophedning til 75° C. var Koagulationen total, d. v. s., den skred ikke mere frem ved yderligere 5 Minutters Opvarmning i kogende Vand. Det fremgaar altsaa heraf, at Edderkoppens Giftsekret indeholder koagulable Proteinstoffer, hvis Koagulations-temperatur er den samme som for de almindelig kendte.

Paa Grund af det overmaade ringe Materiale var det ugørligt paa almindelig kemisk Vis nærmere at undersøge disse Proteinstoffers Natur; Forsøg paa ad biologisk Vej, d. v. s. ved Anvendelse af nogle af de almindelig anvendte Immunitetsreaktioner som Præcipitindannelse, Komplementbinding og Anaphylaxiforsøg at foretage videre Undersøgelser, bristede ligeledes og af samme Aarsag. Det vilde ellers ikke være uden Interesse paa denne Maade at foretage Identificeringsforsøg imellem Giftsekretets og f. Eks. Blodets Proteinstoffer.

At Edderkoppers Kirtelsekret ikke alene virker paa Insekter og lavere Dyr, men i flere Tilfælde ogsaa paa højere Dyr og Mennesker, er tidligere omtalt; experimentelle Undersøgelser over Giftsekretets Virkninger er imidlertid kun faa og alle af gammel Dato. Ifølge Angivelse af KOBERT (2) har saaledes LUIGI TOTI (1787—1789)

og REIKEM (1839) udført Undersøgelser i denne Retning, hvilke jeg allerede udførlig har beskrevet i Indledningen (p. 326—10). Efter disse og andre Forsøg kan der ikke være ringeste Tvivl om, at Edderkopper i deres Giftsekret besidder en Gift, der er dem til stor Nytte som Forsvarsmiddel og til Drab af Bytte, men hvis saavel kvalitative som særlig kvantitative Virkninger naturligvis varierer stærkt hos de forskellige Arter.

Som tidligere omtalt angriber Korsedderkoppen kun meget sjælden Mennesker, og dens Bid antages i Almindelighed at være ganske ufarligt; imidlertid har dog OZANAM (1) (1856) iagttaget Leddesmerter, almindelig Mathed, Blødninger, Hovedpine samt Kolik hos Mennesker, der var blevne bidte af disse Dyr. Da tilmed Korsedderkoppen er i Slægt med to saa ondartede Edderkopper som *Epeira lobata* og *Epeira fasciata*, og da KOBERT (2) har paavist, at de i Korsedderkoppen indeholdte Giftstoffer er af lignende Virkning som Giften i de for Mennesker og Dyr saa farlige russiske *Lathrodictus*arter, er der Grund til at formode, at vor almindelige Korsedderkops Giftsekret ikke tør betragtes som ugiftigt for varmbloedige Dyr. Grunden til, at man saa at sige aldrig hører om Forgiftninger af denne Art, maa søges dels i den Kendsgerning, at Korsedderkopper kun sjælden — i ophidset Tilstand — angriber Mennesker, og dels i, at deres Bideredskaber er for svage til at bide igennem den menneskelige Hud.

Jeg havde oprindelig tænkt mig at indsamle saa meget af Edderkoppernes Kirtelsekret, at det dermed vilde være muligt at gennemføre mindre Forsøgsrækker; men det viste sig hurtigt at være uigennemførligt. Den Giftmængde, der fra en stor Korsedderkop efter en enkelt Udtømning kan opsamles i et Haarrør, er som Regel saa lille, at den vanskelig lader sig veje. Ved hver Dag i 8 Dage at udvinde Giftsekret fra c. 100 store og velvoksne Dyr lykkedes det at indsamle c. 82 Milligram. Hvis det skulde være muligt at udføre nogenlunde omfattende Forsøg med denne Gift, maatte den i hvert Fald være i Besiddelse af en meget stærk Giftighed. Ved efter Opløsning i 0,9% holdig Klornatriumopløsning at injicere Halvdelen af denne Giftmængde i Peritonæum paa en lille Mus (7 g) og Resten intravenøst paa en lille Kanin (840 g) forblev imidlertid begge Dyrene sunde og tiltog normalt i Vægt, saa Giftigheden overfor disse to Forsøgsdyr er i hvert Fald ikke overvældende stor.

Nu ved man intet om, hvor stor Tørstofmængden i Giftsekretet er, og den kan vel forøvrigt være ret svingende; hvis vi imidlertid antager, at den i dette Tilfælde udgjorde c. 30% (Giftsekreterne af Slinger og Bier indeholder som Regel c. 30% Tørsubstans), saa har Musen og Kaninen faaet hver c. 12 mg Tørstof, hvoraf langt den overvejende Mængde efter al Sandsynlighed er organiske Bestanddele.

Af de senere beskrevne Forsøg over Edderkoppeserums Giftighed vil man se, at dræbende Dosis heraf for en Mus paa c. 7 g vilde være c. 1,3 mg organisk Stof og for en Kanin paa c. 1 kg c. 20 mg org. Stof ved de omtalte Injektionsmetoder; der synes saaledes at være Sandsynlighed for, at Edderkoppernes Giftsekret er langt mindre giftigt for varmbloedige Dyr end deres Blod-

vædske, og det turde vel være et Spørgsmaal, om de giftige Bestanddele, der findes udbredt i Dyrenes Legeme, særlig i Bagkroppen, og som vi senere omtaler under Navn af *Epeiratoksin*, overhovedet forekommer i Giftkirtelens Indhold.

Som de senere Forsøg vil vise, findes Epeiratoksinet ikke hos Dyrene til alle Aarstider, men kun i de senere Sommer- samt Efteraarsmaaneder (i Ægdannelsens Periode), og da Edderkopperne ogsaa udenfor denne Tidsperiode dræber Insekter, maa man formode, at Epeiratoksinet og den specifikke Kirtelgift (ihvertfald hvad Giftigheden overfor Insekter angaar) næppe er identiske.

Da det maa antages, at Giftsekretet har en udpræget Virkning f. Eks. overfor Fluer, var der en Mulighed for at anvende disse Insekter som Forsøgsdyr; der udførtes ogsaa nogle Forsøg i denne Retning, idet der ved Hjælp af et lille Glasrør med en meget fint udtrukken Spids og forsynet med Gummihætte injiceredes smaa Mængder af Opløsninger af Giftsekretet i Abdomen paa Fluer; adskillige af disse Dyr døde ogsaa efter kortere eller længere Tid, men ved at anstille Kontrollforsøg med Injektion af fysiologisk Klornatriumopløsning, opnaaedes ganske samme Resultater, og allerede Læsionen ved Indsprøjtningen er aabenbart ofte tilstrækkelig til at hidføre Døden. Heller ikke ved at lade Fluerne svømme rundt i en Opløsning af Giftsekretet lykkedes det at fremkalde nogen iøjnefaldende Forgiftning.

I deres Studier over Cobragiftens og Bigiftens Virkninger anvendte BANG & OVERTON (21) Haletudser som Forsøgsdyr; jeg har ladet saadanne svømme rundt i en Opløsning af Korsedderkoppens Giftsekret, men med det Resultat, at Dyrene forblev sunde. Det maa dog erindres, at de her anvendte Giftopløsninger ifl. Sagens Natur var overmaade svage, hvorfor det ikke er udelukket, at en mere koncentreret Opløsning kunde have nogen Virkning. Giftsekretet har sandsynligvis været anvendt i en Fortynding fra 1—5000 til 1—10000 og i samme Styrke ved de ovenfor omtalte Forsøg med Fluer.

Det er interessant i denne Forbindelse at erindre sig BLACKWELLS (9) tidligere omtalte Undersøgelser over Edderkoppesgiftens Indvirkning paa Insekterne. Af en stor Række Forsøg slutter B. nemlig, at Edderkoppens Giftsekret i Virkeligheden er uden Virkning paa disse, men at Dyrene efter et eller flere Bid dør udelukkende som Følge af den mekaniske Læsion.

Nogle af hans Forsøg skal her anføres:

Dato	Edderkoppens Navn	Det stukne Insekts Navn	Virkning
7/8	<i>Epeira diadema</i>	<i>Vespa vulgaris</i>	† efter 13 Timer
—	—	<i>Bombus terrestris</i>	† — 58 —
8/8	<i>Segestria senoculata</i>	<i>Musca vomitoria</i>	† — 48 —
13/8	—	<i>Acrida viridissima</i>	† — 48 —
14/8	<i>Epeira diadema</i>	—	† — 48 —
29/8	<i>Epeira quadrata</i>	„Hive-bee“	† — 2 —
3/9	<i>Segestria senoculata</i>	<i>Tipula oleracea</i>	† — 3 1/2 —
7/9	<i>Epeira diadema</i>	<i>Musca vomitoria</i>	† — 28 —
—	<i>Epeira quadrata</i>	<i>Tipula oleracea</i>	† — 23 —

For at godtgøre, at disse Insekter er døde af den mekaniske Læsion alene, har B. udført nogle andre Forsøg, hvor han indskrænker sig til at stikke Insekterne med en fin Naal.

- ^{10/9}. *Musca vomitoria* stikkes i venstre Side af Abdomen med en fin Naal — døde efter 4 Timer.
- ^{10/9}. *Musca vomitoria* stikkes i venstre Side af Abdomen med en fin Naal — døde efter 4 Timer.
- ^{10/9}. *Acrida viridissima* stikkes dybt i højre Side af Abdomen med en fin Naal — døde efter 53 Timer.
- ^{10/9}. *Vespa vulgaris* stikkes dybt i højre Side af Abdomen med en fin Naal — døde efter 8 Timer.

Det forekommer mig dristigt at drage Sammenligninger imellem disse to Forsøgsrækker, da det vel maa betragtes som overmaade vanskeligt fuldstændig at efterligne Edderkoppens Stik; Naalestikkene har utvivlsomt i disse Tilfælde været af en noget grovere Art. BLACKWELLS Forsøgsresultater er da ogsaa, som omtalt p. 327, blevet imødegaaet af BERTKAU (10), der netop betoner, at Biddets Hovedvirkning ikke ligger i den mekaniske Læsion, men i den indsprøjtede Gift. Til Forsøgene anvendte han *Meta Merianae*, *Philoica domestic.* og *Amaurobius ferox.* Efter Biddene blev Fluerne øjeblikkelig lammede, tumlede fra den ene Side til den anden og døde paa 2—3 Minutter. BERTKAU iagttog forøvrigt, at Biddets Virkning var mindre i fugtig og kølig Luft, og antyder Muligheden af, at BLACKWELL har foretaget sine Forsøg under saadanne ugunstige Omstændigheder, eller at han har anvendt Dyr, der i længere Tid har været holdt i Fangenskab og derfor mistet noget i Virksomhed; at saadanne Dyrs Bid taber en Del i Virkning er iagttaget af LUDEKING¹ for *Mygele Sumatrensis'* Vedkommende.

A. FOREL (5) har ladet mindre Insekter bide af Edderkopper og konstateret, at Insekterne efter Edderkoppens første Bid dræbtes næsten øjeblikkelig, medens de Dyr, der derefter blev bidt, meget ofte kom uskadt over det, og slutter heraf, at Giftkirtelen ved det eller de første Bid tømmes mere eller mindre fuldstændig.

For selv at undersøge disse Forhold har jeg udført følgende Forsøg:

Store *Epeira diadema*, der havde sultet i c. 2 Døgn, anvendtes; til hver af de anførte Tider bed Edderkopperne i en Flue; ved at holde Fluens med en Pincet i den ene Vinge og lade den svirre kraftigt i Edderkoppens umiddelbare Nærhed lykkedes det altid at faa Edderkoppen tirret til et hæftigt Angreb, der i ethvert Tilfælde indledtes med et kraftigt Bid. For straks efter dette Bid atter at frigøre Fluens, trykkedes Edderkoppens Abdomen svagt med en Pincet, hvorefter den øjeblikkelig gav slip paa Byttet. De saaledes stukne Fluens anbragtes i hver sin lille Petriskaal og iagttoges med smaa Mellemlum.

Resultatet af Forsøgene, der udførtes den ^{16/10} 1911 og nærmest følgende Dage, var følgende:

¹ cit efter KOBERT (2).

Edderkop No. 1.

Biddets No.	Fluen bidt	Virkning
1	10 ³⁰	stærk Parese, † 11 Minutter
2	10 ³⁴	— — efter 4—5 Timer igen ganske frisk
3	10 ³⁶	— — — 4—5 — — —
4	10 ³⁷	svag — — 4—5 — — —
5	10 ⁴⁰	— — — 2—3 — — —
6	10 ⁴⁴	— — — 2—3 — — —
7	10 ⁴⁸	— — — 2—3 — — —
8	10 ⁵²	ingen — forbliver ganske frisk
9	10 ⁵⁵	— — — — —
10	10 ⁵⁷	† 30 Sekunder
11	10 ⁵⁹	ingen Parese, forbliver ganske frisk.

15 Minutters Pavse.

12	11 ¹⁴	stærk Parese, † 4 Timer
13	11 ¹⁸	† 10 Sekunder
14	11 ²⁵	svag Parese, efter 3 Timer igen ganske frisk
15	11 ³⁰	ingen Parese, forbliver ganske frisk.

De to Fluere, der 10⁵⁷ og 11¹⁸ blev bidt af Edderkop No. 1, blev begge bidt i Hovedet, hvad der maa antages at være Aarsagen til den hurtig paafølgende Død. At Edderkopperne bider deres Bytte (Fluer) i Hovedet er — efter mine iagttagelser — overmaade sjældent, og finder vist kun Sted, naar Dyret — som i dette Tilfælde — er bragt til det yderste Raseri, thi i saa Fald foregaar Biddene ofte ganske i Blinde.

Edderkop No. 2.

Biddets No.	Fluen bidt	Virkning
1	1 ³⁵	stærk Parese, † 22 Minutter
2	1 ³⁸	— — † 23 —
3	1 ⁴⁰	— — efter 4—5 Timer ganske frisk
4	1 ⁴⁴	— — — 8—10 — — —
5	1 ⁴⁶	— — — 8—10 — — —
6	2 ⁰⁰	ingen — ganske frisk
7	2 ⁰¹	svag — 10 Minutter efter ganske frisk
8	2 ⁰²	— — 30 — — —
9	2 ⁰³	ingen — forbliver ganske frisk.
10	2 ⁰⁵	— — — — —
11	2 ⁰⁷	— — — — —
12	2 ⁰⁹	— — — — —

Edderkop No. 3.

Biddets No.	Fluen bidt	Virkning
1	10 ²⁰	m. stærk Parese, † 10 Minutter
2	10 ²²	— — † 8 —
3	10 ²⁵	stærk — efter 4—5 Timer nogenlunde frisk
4	10 ²⁸	— — — 4 Timer ganske frisk
5	10 ³⁰	svag — — 1 —
6	10 ³³	— — hurtig frisk
7	10 ³⁶	ingen — forbliver ganske frisk
8	10 ³⁸	— — — —
9	10 ⁴¹	svag — hurtig frisk
10	10 ⁴⁴	ingen — forbliver ganske frisk.

Edderkop No. 4.

Biddets No.	Fluen bidt	Virkning
1	9 ³⁰	m. stærk Parese, † 3 Minutter
2	9 ³²	stærk — † 22 —
3	9 ³⁵	— — † 6 —
4	9 ³⁷	— — efter 4—6 Timer ganske frisk
5	9 ⁴¹	m. stærk — † 26 Minutter
6	9 ⁴³	stærk — efter 4 Timer ganske frisk
7	9 ⁴⁵	svag — hurtig frisk
8	9 ⁴⁸	ingen — forbliver ganske frisk.
9	9 ⁵¹	— — — —
10	9 ⁵³	— — — —

Det fremgaar af Forsøgene, at det som Regel kun er de første to—tre Bid, der er farlige for Fluerne (i et Tilfælde var dog det femte Bid dødeligt), medens de senere tilsyneladende kun har ringe eller slet ingen Virkning (alle de overlevende Fluere iagttoges i 4 Døgn). Dette maa vel antages at skyldes den Omstændighed, at Giftkirtelen efter det eller de første Bid tømmes, og at det derpaa tager nogen Tid, forinden ny Gift i tilstrækkelig Mængde atter findes i Giftkirtelen. Ifølge Forsøget med Edderkop No. 1 synes det, som om denne Dannelse eller Tilstrømning af Gift foregaar ret hurtig, idet allerede en Pavse paa 15 Minutter i dette Tilfælde var tilstrækkelig til at samle saa meget Giftsekret, at en Flue dermed dræbtes paa 4 Timer.

Ganske lignende Forhold træffer man hos Giftslangerne. Hos disse Dyr er Giftkirtelens Indhold ret svingende, men ikke alene afhængig af, om Dyret netop har bidt eller ikke; Slangens Almenbefindende, nervøse Indflydelser, Biddets Hæftighed,

Omgivelsernes Temperatur, Vand- og Næringsoptagelse samt Næringens Art, er Faktorer, som kan være af Betydning for disse Forhold. Det er vel ingenlunde usandsynligt, at noget lignende kan spille en Rolle for de analoge Forhold hos Edderkopperne. Det er en almindelig Iagttagelse, at Slangernes Bid er farligere paa meget varme Dage end paa Dage, hvor Temperaturen er lavere, og i Literaturen træffer man ogsaa Angivelser om, at Edderkopperne er mest giftige i den varmeste Aarstid; OZANAM (1) mener endda, at Edderkopperne kun er giftige i den varme Aarstid, Juni, Juli og August, i Befrugtnings- og Formeringsperioden. Disse Angivelser gælder dog vist kun Giftigheden overfor Mennesker og større Husdyr; thi at Edderkoppernes Giftsekret er i høj Grad virksomt f. Eks. overfor Insekter ogsaa udenfor denne Periode, derom er der næppe nogen Tvivl.

Det er almindelig kendt, at en Række dyriske Gifte (f. Eks. Kirtelsekreterne af Slanger, Bier, Scorpioner o. fl. a.) kan optræde som stærke Blodgifte, der blandt andet viser sig ved deres Evne til at opløse forskellige Dyrs røde Blodlegemer, enten alene eller i Forbindelse med Lecithin eller andre aktiverende Stoffer.

For at undersøge Edderkoppens Kirtelsekret foretoges følgende Forsøg:

^{15/9} 1911. 6 Fluer blev bidt af hver sin *Epeira diadema* i nogle faa Sekunder (ved et let Tryk paa Edderkoppens Bagkrop slipper den straks Fluen), og disse Fluer udreves straks med 2 cm³ 0,9% holdig Klornatriumopløsning; efter 10 Min. Henstand ved Stuetemperatur centrifugeredes Vædsken, og det klare Centrifugat undersøgtes straks paa Indhold af Hæmolysin ved at blande det med en Opslemning af Blodlegemer i fysiologisk Klornatriumopløsning. Til disse og en stor Del af de efterfølgende Undersøgelser anvendtes Kaninblodlegemer, da disse er stærkt følsomme for saa godt som alle kendte Hæmolysiner, saaledes i høj Grad ogsaa for det senere omtalte Epeiralysin.

Det defibrinerede Kaninblod centrifugeres og vadskes — efter Frasugning af Serum — 2 Gange med 0,9% holdig Klornatriumopløsning; af de vaskede Blodlegemer fremstilles en 2% Opslemning i en Klornatriumopløsning af den nævnte Styrke. Den i Reagensglasset afmaalte Hæmolysindosis fortyndes med Klornatriumopløsning til 1 cm³, og efter Tilføjelse af 1 cm³ 2% Blodlegemeopslemning og Omrystning anbringes Blandingerne 2 Timer i en Vandtermostat ved 37° C.; efter denne Tid kan Hæmolysen (i hvert Fald den totale) straks aflæses. Hvis man ønsker Oplysning ogsaa om den partielle Hæmolyse, hvilket som oftest er Tilfældet, anbringes Reagensglassene efter Udtagelsen af Vandbadet i Iskælder ved 2—3° C., hvor de henstaar Natten over; næste Morgen har Blodlegemerne sat sig til Bunds, og den partielle Hæmolyse kan da aflæses, eventuelt ved Hjælp af en Farveskala. Dette er i Korthed den Teknik, der anvendes og i en længere Aarrække har fundet Anvendelse bl. a. paa Statens Seruminstitut ved Forsøg over Hæmolysiner. Denne Teknik er oprindelig angivet og senere forbedret af TH. MADSEN (22).

0,9 cm³ Flue-Extrakt + 0,1 cm³ 0,9% NaCl + 1 cm³ 2% Kaninblodlegemer — ingen Hæmolyse.

0,9 cm³ Flue-Extrakt + 0,1 cm³ Lecithinemulsion (1—100) + 1 cm³ 2% Kaninblodlegemer — ingen Hæmolyse.

^{16/9} 1911.

- 1) 3 Fluer bides af 3 Edderkopper; Fluerne tages fra Edderkopperne efter 2 Min.
- 2) 3 Fluer bides af 3 Edderkopper; Fluerne tages fra Edderkopperne efter 5 Min.
- 3) 3 Fluer bides af 3 Edderkopper; Fluerne tages fra Edderkopperne efter 15 Min.

I 1) var ingen af Fluerne synlig fordøjede, i 2) var alle stærkt fordøjede og i 3) var alle stærkt fordøjede og tildels opslugede.

Ved Extraktion af disse Fluer med 2 cm³ 0,9% holdig NaCl-Opløsning og videre Undersøgelse som i det foregaaende Forsøg fremkom i intet Tilfælde Hæmolyse hverken uden eller med Lecithin.

Efter disse Forsøg er der ingen Grund til at antage, at Edderkoppens Kirtelsekret er i Besiddelse af hæmolytiske Egenskaber, og da de delvis fordøjede Fluer var stærkt gennemarbejdede med Spyt, maa det formodes, at heller ikke dette Sekret er hæmolytisk virksomt.

Man kan naturligvis mod disse Forsøg gøre bl. a. den Indvending, at et eventuelt forekommende Hæmolysin kan være absorberet (bundet) af Fluernes Cellevæv, saaledes at det ikke kan indvirke paa Kaninblodlegemerne, eller det kan tænkes, at det paa en eller anden Maade er blevet destrueret.

Der udførtes derfor nogle andre Forsøg, hvor Giften enten opslugedes af smaa Stykker Filtrerpapir og straks ekstraheredes med NaCl-Opløsning eller optoges i fine Haarrør og derefter opløstes i Klornatriumopløsning; i det første Tilfælde toges Giften af 38 og i det sidste Tilfælde af 46 store Dyr, men ingen af de saaledes fremstillede Giftopløsninger fremkaldte nogen Hæmolyse, hverken uden eller med Tilsætning af Lecithin.

Det kan ifølge tidligere Forsøg antages, at den største anvendte Sekretmængde har været c. 3—5 mg, og da der ved disse sidstnævnte Forsøg benyttedes 0,2 cm³ 1% Kaninblod og et Totalvolumen paa 0,4 cm³, har Sekretet saaledes været undersøgt i en mindste Fortynding c. 1—100. Da Dyrenes Blodvædske paa dette Tidspunkt gav total Hæmolyse af Kaninblodlegemer i en Fortynding c. 1—2000, maa man antage, at Epeiralysinet ikke gaar over i Giftkirtelens Sekret. Da Epeiratoxin og Epeiralysin ifølge de senere meddelte Undersøgelser maa betragtes som værende to Funktioner, knyttede til samme Stof, stemmer disse Iagttagelser godt med de p. 333 omtalte.

Det fremgaar i hvert Fald af disse og flere lignende Forsøg, at der i Giftsekretet hos Epeira diadema ikke findes noget paa Kaninblodlegemer stærkt virkende Hæmolysin.

Som en Følge af den ejendommelige Bygning af den øverste Del af Edderkoppernes Fordøjelseskanal, kan disse Dyr kun indtage flydende Næring, og Dyrene er derfor ogsaa i Stand til i Løbet af kort Tid at gøre den største Del af deres Bytte

(Fluer) flydende; ved denne Proces er utvivlsomt talrige Enzymer virksomme, hvoriblandt de proteinstofspaltende („peptoniserende“) maa spille en fremtrædende Rolle. At saadanne Enzymer findes i Spytsekretet er tidligere paavist af WESTBERG, P. (12); i denne Forbindelse vilde det være af Interesse tillige at undersøge, om selve Giftsekretet ogsaa var i Besiddelse af proteolytiske Egenskaber. (Som vist bl. a. af FLEXNER & NOGUCHI (23), DELEZENNE (24) indeholder Slangegiften betydelige Mængder proteolytisk Enzym).

Dette undersøgtes ved at blande Giftsekretet med en mindre Mængde 7% Gelatineopløsning dels svagt sur, dels neutral og dels svagt alkalisk, en Methode til Paa-visning af proteolytiske Enzymer, der først er foreslaaet af FERMI (25), senere udarbejdet paa Statens Serum Institut af MADSEN & WALBUM (26), og der anvendt til en stor Række kun tildels publicerede Undersøgelser, derefter i den nyeste Tid kritisk gennemgaaet og uddybet af PALITZSCH & WALBUM (27) ved Arbejder over den tryptiske Gelatinespaltning; efter 2 Timers Henstand ved 37° C. anbragtes Blandingerne paa Is til næste Dag, hvorefter Aflæsningen foretoges; Blandingerne i alle Glas var da stivnede, hvilket vil sige, at der ikke fandtes proteolytiske Enzymer i Giftsekretet i tilstrækkelig Mængde til at nedbryde den anvendte lille Gelatinemængde i en saadan Grad, at den derved mistede sin Evne til at stivne ved Afkøling. Tilsvarende Forsøg med Edderkoppespyt (halvt fordøjede Fluer) viste, at dette var meget stærkt virksomt ved svag alkalisk Reaktion, idet Gelatineblandingerne efter Afkølingen fandtes flydende; de fornødne Kontrolprøver med Gelatine alene uden Enzym var i alle Tilfælde stivnede efter Afkølingen.

Undersøgelserne af *Epeira diademas* Giftsekret har saaledes givet følgende Resultater:

- 1) Reaktionen kan svinge fra sur til alkalisk, men var dog i de foreliggende Tilfælde overvejende alkalisk.
- 2) Sekretet indeholder koagulable Proteinstoffer, hvis Koagulationstemperatur er den samme som den for Proteinstoffer almindelige.
- 3) Sekretet er stærkt giftigt for Fluer; ved det eller de første Bid tømmes Giftkirtelen; ny Gift dannes dog ret hurtigt igen.
- 4) Sekretet synes ikke at indeholde det for varmblodige Dyr meget giftige Epeiratoksin.
- 5) Det bl. a. for Kaninblodlegemer giftige Epeiralysin synes heller ikke at være tilstede i Sekretet; ved Tilføjelse af Lecithin bliver Sekretet ikke hæmolytisk virksomt.
- 6) Sekretet indeholder intet proteolytisk Enzym (Gelatine), i Modsætning til Dyrenes Spyt, der er stærkt virksomt ved svag alkalisk Reaktion.

B. Undersøgelser over Epeiratoksin, -lysin og -trypsin.

I. Epeiratoksin.

KOBERT er den eneste, der har foretaget rationelle Undersøgelser over dette Giftstof, der findes i forskellige Edderkoppers Legeme; Resultaterne er sammenfattede i den tidligere omtalte Monografi (2). Det langt overvejende Antal af KOBERTS Forsøg er udførte med Ekstrakter af russiske Karakurter (*Lathrodectus Erebus*), medens et mindre Afsnit omhandler Forsøg med tyske Arter (*Chiracanthium nutrix*, *Epeira diadema*, *Tegenaria* og enkelte andre).

KOBERT finder, at medens Ekstrakter af *Lathrodectus* og *Epeira* er overordentlig stærkt giftige, er Ekstrakter af de andre nævnte Arter (ligesom af den russiske *Tarantel*) ganske uvirksomme.

Da KOBERT begyndte paa sine Undersøgelser over Edderkoppegifte, gik han ud fra, at de virksomme Stoffer kun fandtes i Giftkirtelen, og for til sine pharmakologiske Forsøg at faa Giften i Opløsning, udrev han derfor kun *Cephalothorax* (hvori jo Giftkirtelen findes) med fysiologisk Kogsaltopløsning. Ved de videre Forsøg viste det sig imidlertid, at ogsaa Ekstrakterne af Bagkroppen og selv af Benene var stærkt giftige, samt at Forgiftningsbilledet hos Forsøgsdyrene var ganske det samme i alle Tilfælde. I Æggene og i de nyfødte Dyr paaviste K. ligeledes Tilstedeværelsen af store Giftmængder, og sluttede deraf, at disse Ekstrakters Giftighed ikke kan være afhængig af Giftkirtelen og dens Indhold, samt at det giftige Stof findes overalt i Dyrenes Legeme og allerede er tilstede i Æggene.

En stor Del af mine Forsøg med dette Giftstof — Epeiratoksinet — er udført med vandige Ekstrakter af de hele Dyr; til et ikke ringe Antal Forsøg er dog anvendt Edderkoppeserum og Opløsninger heraf.

Edderkoppeserum udvandedes i Begyndelsen ved at overklippe et af Dyrets Ben og opsuge det frempiblende Blod i Pasteurpipetter. Det var oprindeligt min Hensigt ved Hjælp af saadanne med Dages Mellemrum foretagne Aareladninger at blive i Stand til bl. a. at undersøge eventuelle Svingninger i Blødvædsdens Indhold af Giftstoffer under forskellige Forhold, men dette lod sig imidlertid ikke gøre, da saa godt som alle de Dyr, der paa denne Maade havde mistet et Ben, var døde

næste Dag. Da det saaledes kun var muligt at aarelade Dyret een Gang, gjaldt det om at finde en bedre Fremgangsmaade, hvorved Udbyttet af Blodvædske blev større. Jeg gik da frem paa følgende Maade: Dyret griebes med en Pincet om Bagkroppen og trykkes med Bugsiden mod en Bordflade; med en spids og meget skarp Kniv gennemstikkes omtrent den nederste Del af Cephalothorax, den øjeblikkelig udstrømmende Blodvædske opsuges og blæses straks ud i et lille Reagensglas; af en stor *Epeira diadema* faas paa denne Maade ofte 0,1 cm³ Blodvædske eller mere.

Edderkoppeblod er oftest gulfarvet med en smudsig brunlig Tone og undertiden uklart; ikke sjældnen er det dog stærkt brunligt eller grønligt farvet. Blodet koagulerer meget hurtig, som Regel c. 1 Minut efter Udtagelsen under samtidig Dannelse af et meget lille hvidligt Koagel, der indeslutter de amøbelignende, farveløse Blodceller, og under Udskillelse af et som oftest ganske klart Serum. Dette Serum reagerede alkalisk paa Lakmuspapir; i c. 3 cm³ frisk samlet Serum (^{21/9} 1912) bestemtes Brintionkoncentrationen ad elektrometisk Vej ved 18° C¹ til $p_{H^+} = 7,63$. I en anden Serumprøve (^{8/10} 1912) fandtes $p_{H^+} = 7,73$.

Det maa dog bemærkes, at der ved disse Bestemmelser ikke er taget Hensyn til et eventuelt Indhold af Kulsyre, fordi jeg ikke raadede over saa store Mængder Edderkoppeserum, som der vilde kræves for at udføre Forsøget i et HASSELBALCHS Apparat (28) (60—100 cm³)²; ved Forsøgene, der saaledes foretoges i et almindeligt lille Elektrodekar ved stadig Brintgennemledning, blev Spændingen imidlertid konstant i Løbet af c. 30 Minutter, og man tør vel heraf slutte, at den eventuelle Kulsyremængde ikke har været betydelig.

Det fremgaar imidlertid af Forsøgene, at Edderkoppeserum er en alkalisk reagerende Vædske, hvis Brintionkoncentration ligger meget nær ved den for Pattedyrserum normale. Da det først var i 1910, at K. A. HASSELBALCH (28) offentliggjorde sin Methode til Brintionkoncentrationsbestemmelser i kulsyreholdige Vædske, er det ifølge Sagens Natur kun faa Maalinger i Blod og Serum, der i Øjeblikket foreligger. Ifølge LUNDSGAARD (29) har defibrineret Okseblod en Brintionkoncentration $p_{H^+} = 7,36$, hirudiniseret Kaninblod $p_{H^+} = 7,33$ og hirudiniseret Menneskeblod $p_{H^+} = 7,19$. Forf. finder, at Serum er noget mere alkalisk end selve Blodet og angiver for Okseblod $p_{H^+} = 7,33$ og for Okseserum 7,64. Ved senere Undersøgelser af HASSELBALCH (30) angives Brintionkoncentrationen i venøst Menneskeblod dog til $p_{H^+} = 7,35$.

I de to nævnte Serumprøver toges tillige Vægtfylden ved Hjælp af et lille Pyknometer, og tillige bestemtes Indholdet af Tørsubstans (Serum indtørret til konstant Vægt ved 105° C.).

Serumprøven fra ^{21/9} 1912 havde Vægtfylden 1,0151 og 6,93% Tørsubstans.

— — ^{8/10} 1912 — — 1,0147 og 6,84% —

¹ De anvendte Metoder til elektrometrisk Bestemmelse af Brintionkoncentrationen er de samme, som er udarbejdede af S. P. L. SØRENSEN (56) og anvendes paa Carlsberg Laboratoriet.

² Senere har K. A. HASSELBALCH (30) angivet en Fremgangsmaade, hvorefter det er muligt at udføre Bestemmelsen med en betydelig mindre Vædkemængde.

Blodets Vægtfylde og Tørstofindhold kan dog under særlige Forhold variere betydelig, og er bl. a. i høj Grad afhængig af Dyrenes Ernæringstilstand og navnlig af, om Dyrene har faaet rigelig flydende Næring (Vand) eller ikke. Noget tilsvarende er ikke ukendt for højere Dyr's Vedkommende; i den seneste Tid har saaledes W. BAGGERD (31) vist, at store Vædskeoptagelser hos Mennesker foraarsager en Nedsættelse af Blodets Æggehvidekoncentration.

Følgende Forsøg giver et godt Begreb om, hvor store saadanne Svingninger kan være hos Edderkopperne:

Den $\frac{1}{11}$ 1912 indfangedes en *Del Epeira diadema* og henstilledes i hver sin Glasskaal i 8 Døgn ved Stuetemperatur uden at modtage Næring af nogen Art; den $\frac{9}{11}$ aarelodes Halvdelen af Dyrene, og Tørstofindholdet i det sammenblandede Serum bestemtes til 8,09 %; den anden Halvdel fodredes med Vanddraaber, som begærlig indsugedes, og 1 Time efter aarelodes de alle; i disse Dyr's Serum var Tørstofindholdet 5,21 %.

De til Forsøgene anvendte vandige Ekstrakter af de hele Dyr eller Dele deraf er tilberedt paa den Maade, at Dyrene er revet fint i en Porcellænsmorter med den angivne Mængde 0,9 % holdig Opløsning af Klørnatrium. Alle Ekstraktionerne er (naar ikke andet er anført) foretagne med fysiologisk Kogsaltopløsning, dels af Hensyn til en bedre Ekstraktion af Globulinerne og dels af Hensyn til de osmotiske Forhold, der navnlig ved de hæmolytiske Forsøg er af stor Betydning. I Almindelighed centrifugeredes eller filtreredes Blandingerne allerede efter 1 Times Forløb, da det ved Forsøg viste sig, at alle de virksomme Stoffer efter denne Tid var bragt i Opløsning.

Saafernt de saaledes fremstillede Ekstrakter var bestemt til Opbevaring udover nogle faa Dage, rystedes de med et ringe Overskud af Toluol og henstilledes i Iskælder ved 2—3° C. Disse Ekstrakter havde som Regel amphoter Reaktion overfor Lakmuspapir. I 3 Ekstrakter (1 g Dyr + 10 g NaCl-Opløsning) bestemtes Brintionkoncentrationen elektrometrisk ved 18° C.

Ekstrakt tilberedt	$\frac{23}{8}$	1912	—	p _H ' = 5,91	
”	”	$\frac{28}{9}$	1912	—	p _H ' = 6,01
”	”	$\frac{14}{9}$	1912	—	p _H ' = 6,08

Giftens Virkning paa Katte og Hunde er undersøgt af KOBERT (2), der finder, at Forgiftningsbilledet for Epeiragiften er ganske det samme som for *Lathroductus*giften, den Gift, hvormed K. har udført Størstedelen af sine Undersøgelser.

Forgiftningens Forløb hos Hunde og Katte beskriver K. saaledes: Øjeblikkelig Parese af alle virkaarlige og meget snart ogsaa af alle uvilkaarlige Muskler; hurtig indtræder Aandenød og Lungeødem. Allerede tidligere kan der vise sig almindelige Trækninger, ja selv Tetanus. Hjerte og Lunger synes omtrent samtidig at indstille deres Virksomhed. KOBERT har ikke fuldført sine Forsøg med Epeiragiften

paa at bestemme den mindste dræbende Dosis for sine Forsøgsdyr, men i hvert Fald virker en Dosis omkring 2 mg organisk Substans pr. kg Legemsvægt dræbende saavel paa Hunde som paa Katte. Forsøgene med Lathrodectusekstrakt er udførligere og viser, at dræbende Dosis for Katte er c. 0,0002—0,00035 g organisk Stof¹ pr. kg Legemsvægt, samt at dræbende Dosis for Hunde ligger ubetydelig højere; disse Tal gælder for den intravenøse Injektion af Giften. Virkningen paa Kaniner har KOBERT ikke undersøgt for Epeiragiftens Vedkommende.

Da Kaniner vel maa siges at være de ved Undersøgelser over Immuniseringsforhold almindeligst anvendte Forsøgsdyr, og da disse er lettere tilgængelige og mindre vanskelige at arbejde med end Katte og Hunde, har jeg til mine Undersøgelser af denne Art hovedsagelig anvendt Kaniner.

Forgiftningen hos Kaninen (efter en intravenøs Giftinjektion) forløber som Regel saaledes, at Dyret straks efter Injektionen tilsyneladende befinder sig godt, men bliver efterhaanden døsig og mat og sidder stille hen, indtil der, nogle Minutter før Døden indfinder sig, optræder pludselige og meget voldsomme Krampeanfald, der kaster Dyret frem og tilbage; disse Kramper varer oftest kun c. eet Minut, hvorefter Dyret bliver stærkt dyspnoeisk og dør hurtigt.

Den Hastighed, hvormed Forgiftningen forløber, er naturligvis i højeste Grad afhængig af den injicerede Giftmængdes Størrelse; ved meget store Giftdoser optræder Kramperne umiddelbart efter eller endogsaa under selve Injektionen, og Dyret dør i Løbet af faa Sekunder. Ved mindre Doser forlænges den Tid, der forløber mellem Injektionen og Krampernes Optræden. Ved endnu mindre Doser indtræder disse Kramper ikke, Dyret sidder stille hen i 10—20 Timer, hvorefter det atter faar sin naturlige Livlighed tilbage og vedbliver at befinde sig godt. Det har ved mine Forsøg vist sig, at saafremt de nævnte Krampeanfald ikke har indfundet sig 8—10 Timer efter Giftinjektionen, indfinder de sig ikke, og Dyret dør ikke; i dette Forhold minder Epeiratoksinet meget om Slange-giftene. I de Forsøg, som KOBERT (2) har foretaget med denne Gift, og hvor han har anvendt den intravenøse Injektionsmaade, dør Forsøgsdyrene (8 Katte, 3 Hunde og 1 Ræv) som Regel paa mindre end 25 Minutter, og kun i to af Tilfældene

¹ Bestemmelsen af Mængden af organisk Stof foretog KOBERT paa den Maade, at han inddampede Opløsningen i en Platindigel til Tørhed og tørrede Resten ved 100—105° C. til konstant Vægt; derefter bortglødedes de organiske Bestanddele, Digelen vejedes atter, og Vægtforskellen angav Mængden af organisk Stof. KOBERT er selv klar over, at han ved denne Fremgangsmaade let faar for høje Værdier, men trøster sig med, at de angivne Dosisberegninger saaledes kun kan være for store, og Edderkoppe-ekstrakternes angivne Giftighed altsaa ikke kan være overdrevet.

Ved mine Forsøg har jeg bestemt Tørstofmængden ved 100—105° C. i Porcellænsdigler; ved forsigtig Opvarming forkulles de organiske Bestanddele. Efter Afkøling ekstraheredes Kullene med varmt Vand nogle Gange, og disse Ekstrakter filtreredes igennem et askefrit Filter; derpaa tørredes Filteret og de udvaskede Kul og ophededes, indtil Asken var hvid; til denne sattes det vandige Ekstrakt, det hele indampedes og ophededes tilsidst kort Tid over en svag Flamme; vejedes efter Afkøling.

De uorganiske Bestanddele forhindrer noget Kullets fuldkomne Bortbrænden, ligesom de ved stærk Glødning delvis fordamper; begge disse Ulemper undgaas for en meget stor Del ved den ændrede Fremgangsmaade.

døde en Kat paa c. 4—10 Timer og en Hund paa 8 Timer. Kaniner undersøgtes som nævnt ikke.

Ved den subkutane Injektion forløber Forgifningen derimod betydelig langsommere, og de ved den intravenøse Injektion saa karakteristiske Kramper synes ikke at indtræde. Jeg har kun benyttet den subkutane Injektionsmaade ved forholdsvis faa Forsøg med Mus; disse Dyr sidder efter Injektionen ganske stille hen og kan dø saa sent som 3—4 Døgn efter.

Med Epeiratoksinet har KOBERT udført subkutane Injektioner paa 3 Rotter, der døde paa henholdsvis 19, 48 og 52 Timer, paa et Marsvin, der døde efter 48 Timer, og paa en Kat, der døde 30 Timer efter Injektionen.

Den intraperitoneale Injektion paa Mus har jeg anvendt ved et meget stort Antal Maalinger (bl. a. ved de senere omtalte Maalinger af Epeiraantitoksinet); ved denne Applikationsmaade synes Forgifningen at forløbe paa lignende Maade som efter den subkutane Injektion, men Dyrene dør (i mine Forsøg) senest 10—12 Timer efter Injektionen.

Til det overvejende Antal af de herhen hørende Forsøg anvendtes et Ekstrakt (Ekstrakt A), der var fremstillet ved at ekstrahere 70 g med Chloroform nylig dræbte *Epeira diadema* (indsamlede ¹⁶/₁₀ 1911) med 350 cm³ fysiologisk Kogsaltopløsning; efter jævnlig Rystning og Henstand Natten over i Iskælder filtreredes gennem Papir, og Remanensen ekstraheredes med mere Kogsaltopløsning, saaledes at Totalvolumen blev 700 cm³. Som Konserveringsmiddel tilsattes Toluol, og Ekstraktet opbevaredes i Iskældereren ved 2—3° C. Dette Ekstrakt reagerede amphotert paa Lakmuspapir og havde en Brintionkoncentration $p_{H^+} = 6,98$ ved 18° C.

Det indeholdt 2,17% Tørsubstans og 1,29% organisk Stof. 1 cm³ indeholdt 1,4 mg Kvælstof.

Den dræbende Minimaldosis for Kaniner ved intravenøs Injektion var c. 0,00018 g organisk Stof pr. kg Kanin, idet

0,02 cm ³ Ekstr.	(= 0,000258 g organ. Stof)	pr. kg Kanin	dræbte Dyret	paa c. 8 Min.
0,015 — —	(= 0,000194 - —)	- - -	— —	c. 135 —
0,014 — —	(= 0,000181 - —)	- - -	— —	c. 7 Timer.
0,013 — —	(= 0,000168 - —)	- - -	var uden	Virkning.
0,012 — —	(= 0,000155 - —)	- - -	— —	—

Til Forsøgene anvendtes Kaniner, hvis Vægt bevægede sig imellem 1800 og 2200 g.

Tillige undersøgtes Virkningen paa Mus (intraperitoneal Injektion). Hver Mus vejede 16 g.

0,10 cm ³ Ekstr.	(= 0,0013 g organ. Stof)	dræbte en Mus	paa c. 10 Timer.
0,09 — —	(= 0,0012 - —)	— - -	c. 10 —

0,08 cm³ Ekstr. (= 0,001 g organ. Stof) dræbte en Mus paa 10 Timer.
 0,07 — — (= 0,0009 — —) Dyret blev meget sygt, men døde ikke.
 0,06 — — (= 0,00077 — —) var uden Virkning.

Dræbende Dosis for en Mus paa 16 g var alsaar 0,08 cm³ Ekstrakt (= 0,001 g organ. Stof), hvilket svarer til 0,063 g organisk Stof pr. kg Mus.

Virkingen af Edderkoppeserum bestemtes paa tilsvarende Maade, og den dræbende Minimaldosis for Kaniner ved intravenøs Injektion fandtes at være 0,03 cm³ Serum (= 0,00204 g organisk Stof) pr. kg Kanin.

For en Mus paa 16 g var dræbende Dosis (intraperitoneal Injektion) 0,04 cm³ Serum (= 0,00272 g organ. Stof) eller 0,17 g organisk Stof pr. kg Mus.

Der er en paafaldende Forskel i Virkningsgraden af Edderkoppernes Blodserum og det vandige Ekstrakt af de hele Dyr. Ifølge de her meddelte Undersøgelser er de organiske Stoffer i Serum c. 11 Gange mindre giftige for Kaniner og c. 2,7 Gange mindre giftige for Mus end de organiske Stoffer, der findes i Ekstrakterne af de hele Dyr.

Dette finder sandsynligvis sin Forklaring deri, at Giftstofferne ikke dannes i selve Blodet, men i et eller flere af Dyrets Organer, hvorfra de efterhaanden gaar over i Blodbanerne; at det forholder sig saaledes, sluttes af nogle Forsøg, som senere vil blive omtalt.

a. Hvor i Edderkopperne findes Epeiratoksinet?

Som allerede meddelt, har KOBERT (2) vist, at Epeiratoksinet findes udbredt overalt i Dyrets Legeme, saavel hos Karakurter som hos Epeira. Det vilde af forskellige Grunde være interessant at kende den kvantitative Fordeling af Giften i Dyret, men herom giver KOBERT's Undersøgelser kun faa Oplysninger; det synes dog af disse at fremgaa, at Giften er tilstede i nogenlunde samme Mængde i Forkrop, Bagkrop og Ben. Mine egne Forsøg over dette Spørgsmaal viser imidlertid, at Giften i langt den største Mængde findes i Bagkroppen; Forkroppen indeholder betydelig mindre, og Benene endnu mindre.

Den ^{27/9} 1912 dræbtes 60 nylig indfangede Epeira diadema med Chloroformdampe og parteredes umiddelbart efter i Forkrop, Bagkrop og Ben.

De 60 Forkroppe vejede 1,83 g og ekstraheredes med 18,3 cm³ 0,9% NaCl-Opløsning.
 - 60 Bagkroppe — 15,6 — — — 156 — 0,9% —
 - 480 Ben — 2,16 — — — 21,6 — 0,9% —

Ekstraktet af Forkroppene indeholdt 0,98% organisk Stof.

— - Bagkroppene — 0,86% — —
 — - Benene — 0,72% — —

Af Forkropekstraktet var 1,0 cm³ (= 0,0098 g organ. Stof) dræbende Minimaldosis pr. kg Kanin (intravenøs).

Af Bagkropekstraktet var $0,03 \text{ cm}^3$ (= $0,000258 \text{ g}$ organ. Stof) dræbende Minimaldosis pr. kg Kanin (intravenøs).

Af Benekstraktet var $10,0 \text{ cm}^3$ (= $0,072 \text{ g}$ org. Stof) pr. kg Kanin mindre end dræbende Dosis; Dyret blev mat, men var næste Dag atter frisk.

Af dette Forsøg fremgaar det, at den i Bagkropekstraktet indeholdte organiske Substans er c. 37 Gange saa giftigt som Forkropekstraktets og mere end 279 Gange giftigere end den organiske Substans i Ekstraktet af Benene.

Andre Forsøg, der er udført paa lignende Maade, viser det samme, kun ikke altid er saa store Forskelligheder tilstede. Det er et Forhold, der navnlig er afhængigt af Aarstiden, idet — som der i det næste Afsnit udførlig vil blive meddelt — Edderkoppernes Indhold af Giftstoffer er overordentlig forskelligt paa de forskellige Aarstider.

b. Forekommer Epeiratoksinet i Edderkopperne til alle Aarstider?

KOBERT (2) anfører, at de tauriske Karakurter, som han har anvendt til sine Forsøg, har han faaet tilsendt i September Maaned, hvorimod han intet angiver om Indsamlingspunktet for sine Epeira diadema; der er dog næppe nogen Tvivl om, at han har indsamlet sine Dyr i Efteraarsmaanederne, hvilket bl. a. fremgaar af Angivelserne om de anvendte Edderkoppers Vægt; tillige er det flere Steder angivet, at der er benyttet udvoksede Dyr.

I den første Sommer, efter at jeg havde paabegyndt Arbejdet med Edderkoppegifte, indsamledes i Juni og Juli Maaneder adskillige Epeira diadema, som jeg undersøgte paa Indhold af Giftstoffer, og da ikke eet eneste af de indsamlede Dyr viste sig at indeholde opløselige Giftstoffer, tog jeg Spørgsmaalet op om Epeiratoksinet Tilstedeværelse i Dyrene til forskellige Aarstider, hvilket vil sige det samme som Giftens Tilstedeværelse paa Edderkoppens forskellige Udviklingsstadier.

Som bekendt falder Edderkoppernes Befrugtningsperiode i de varme Sommermaaneder Juli—August, og Æggene lægges i September—Oktober; Æggene indspindes og overvintrer, medens Moderdyrene som Regel gaar til Grunde i Begyndelsen af den kolde Aarstid. De smaa Edderkopper kommer frem af Æggene i April—Maj, men holder sig dog indeni Spindet i den første Tid (se bl. a. H. J. HANSEN: Danske Spindeldyr (32)).

Af KOBERT's Undersøgelser fremgaar det, at Epeiratoksinet findes i Æggene, i de nyfødte Dyr og i de udvoksede Dyr, medens Dyrene paa Sommerstadiet ifølge mine Iagttagelser derimod er ganske ugiftige. Dette ejendommelige Forhold har jeg nærmere undersøgt ved til forskellige Tider i Sommer- og Efteraarsmaanederne 1911 og 1912 at undersøge indfangede Dyr paa Indhold af Giftstoffer. Dyrene er dræbte med Chloroform, ekstraheret med $0,9\%$ holdig Klornatriumopløsning i de angivne Forhold og centrifugeret efter 1 Times Henstand ved Stuetemperatur. Mængden af organisk Stof i Ekstrakterne bestemtes paa den tidligere anførte Maade, hvorefter

Aaret 1911.

Indsam- lingsdato	Antal Dyr	Samlede Vægt	Ekstra- heret med cm ³ 0,90%	Dosis pr. kg Kanin	Bemærkninger	Ekstraktets Forhold overfor Kaninblodlegemer
16/6	4	0,1 g	2,0	1,0 cm ³ = 0,011 g organ. Stof	lever	0 Hæmolyse
18/6	5	0,14 g	2,8	1,0 — = 0,014 g	lever	0 —
12/7	10	0,31 g	3,1	1,0 — = 0,021 g	lever	0 —
21/7	8	0,21 g	4,2	2,0 — = 0,02 g	lever	0 —
30/7	14	0,52 g	5,2	2,0 — = 0,031 g	lever	0 —
12/8	12	0,38 g	3,8	2,0 — = 0,029 g	lever	0 —
26/8	5	1,32 g	13,0	0,6 — = 0,008 g	dræbende Minimaldosis	0,1 cm ³ giver 50% Hæmolyse
1/9	6	1,21 g	12,1	0,35 — = 0,0084 g	—	0,05 — — total
6/9	19	2,7 g	27	0,04 — = 0,00041 g	—	0,006 — —
12/9	12	2,4 g	24	0,02 — = 0,00016 g	—	0,0005 — —
17/9	3	0,71 g	7,1	0,025 — = 0,00021 g	—	0,0005 — —
26/9	4	1,31 g	13	0,03 — = 0,00026 g	—	0,0004 — —

Aaret 1912.

Indsam- lingsdato	Antal Dyr	Samlede Vægt	Ekstra- heret med cm ³ 0,90%	Dosis pr. kg Kanin	Bemærkninger	Ekstraktets Forhold overfor Kaninblodlegemer
22/7	5	0,1 g	2,0	1,0 cm ³ = 0,012 g organ. Stof	lever	0 Hæmolyse
30/7	5	0,18 g	3,6	2,0 — = 0,028 g	lever	0 —
31/7	3	0,24 g	2,4	2,0 — = 0,04 g	lever	0 —
19/8	4	0,12 g	2,4	2,0 — = 0,034 g	lever	0 —
—	3	0,42 g	4,2	4,0 — = 0,076 g	lever	0 —
—	2	0,65 g	6,5	6,0 — = 0,11 g	lever	0 —
21/8	17	2,0 g	20	5,0 — = 0,091 g	lever	0 —
28/8	6	1,7 g	17	5,0 — = 0,087 g	lever	0 —
6/9	19	2,7 g	27	1,0 — = 0,012 g	dræbende Minimaldosis	0,05 cm ³ giver 60% Hæmolyse
11/9	19	3,2 g	32	0,6 — = 0,0061 g	—	0,08 — — 60%
18/9	6	1,5 g	15	0,4 — = 0,0036 g	—	0,0025 — — total
—	66	14,0 g	140	0,2 — = 0,0017 g	—	0,0004 — —
27/9	20	6,4 g	64	0,04 — = 0,00036 g	—	0,00025 — —
4/10	1	0,4 g	4	0,02 — = 0,00021 g	—	0,0003 — —
16/10	3	1,13 g	11,3	0,03 — = 0,00026 g	—	0,0003 — —
22/10	2	0,93 g	9,3	0,02 — = 0,00019 g	—	0,00025 — —

den mindste dræbende Dosis pr. kg Kanin ved intravenøs Injektion blev bestemt; de i Tabellen anførte Tal angiver saaledes disse Værdier. Ekstrakterne er tillige undersøgt paa Indhold af Epeiralysin, og Resultaterne heraf er anført i Tabellernes sidste Kolonne (se Afsnittet om Epeiralysin).

Det fremgaar med stor Tydelighed af disse Forsøg, at Epeiratoksinet ikke findes hos Dyrene i Sommermaanederne, men først optræder i Slutningen af August eller i Begyndelsen af September, samt at Mængden heraf tiltager jævnt indtil Maximum naas henimod den sidste Halvdel af September Maaned. Denne Tidsperiode falder ganske sammen med den Periode, hvori Æggene udvikles i de befrugtede Hunner, og der kan ifølge disse og andre lagttagelser ikke være nogen Tvivl om, at Fremkomsten af Giftstofferne og Ægdannelsen staar i nøje Forbindelse med hinanden.

Alle de undersøgte Dyr har været Hundyr; Hannerne er som bekendt smaa og dræbes oftest af de meget større Hunner straks efter Befrugtningsakten. Ved nogle af de større Indsamlinger (mange Hundreder) af Edderkopper, fandtes dog enkelte Handyr, der er let kendelige paa deres store skaalformede Antenner. Ved at undersøge disse Dyr, viste det sig, at Hannerne ikke indeholdt Epeiratoksin, hvilket maa betragtes som en væsentlig Støtte for den Antagelse, at Dannelsen af Toksinet staar i Forbindelse med Ægdannelsen.

Den $18/9$ 1912 modtoges fra Nykøbing, F. 1 Handyr, der vejede 0,05 g og ekstraheredes med 5 cm³ 0,9% NaCl-Opløsning. 3 cm³ injiceredes intravenøst paa en Kanin paa 1300 g uden nogen Virkning.

Den $23/9$ 1912 modtoges fra Hjørring 4 Hanner, der vejede 0,12 g og ekstraheredes med 2,4 cm³ NaCl-Opløsning. 1,5 cm³ injiceredes paa en Kanin (1450 g) uden Virkning.

Den $24/9$ 1912 modtoges fra Nykøbing, F. 10 Hanner, der vejede 0,35 g; af Ekstraktet (1—10) injiceredes 2 cm³ paa en Kanin (980 g) uden nogen Virkning.

Den $28/9$ 1912 modtoges en Han fra Odense; den vejede 0,04 g, og af Ekstraktet (1—10) injiceredes 0,3 cm³ paa en Kanin (1160 g) uden Virkning.

Den $16/10$ 1912 indfangedes 2 Hanner, der vejede 0,12 g; 0,8 cm af Ekstraktet (1—10) var uden Virkning paa en Kanin (1340 g).

Det er saaledes overvejende sandsynligt, at det giftige Stof — Epeiratoksinet — kun forekommer hos Hunddyrene. Denne Kendsgerning er ogsaa paa anden Maade interessant, idet den bidrager til at vise, at det i Giftkirtelen forekommende for Insekter giftige Stof næppe kan være identisk med det Stof, vi her forstaar ved Epeiratoksin, thi der er ingen Grund til at formode, at Kirtelgiften skulde være af forskellig Natur hos de to Køn, og Handyrene dræber Insekter med samme Intensitet som Hunddyrene. At Hunddyrene i Sommermaanederne, hvor de jo dræber Insekter i store Mængder, fuldstændig mangler Epeiratoksinet er et ikke mindre vægtigt Bevis for ovennævnte Formodning.

Det er i denne Forbindelse ganske interessant, at Fremkomsten af Giftstoffer hos enkelte andre ellers ikke giftige Dyrearter i Brunsttiden eller under Ægdannelsen allerede er kendt.

PAULY (33) anfører saaledes, at der hos den ellers ugiftige almindelige Regnorm, *Lumbricus terrestris* L., i Brunsttiden optræder et giftigt Stof, samt at dette Giftstof kun findes i de Led, der deltager i Sexualfunktionerne. YAGI (34) har senere hos Regnormen paavist et Hæmolysin, Lumbricin, der virker opløsende paa forskellige Dyr's Blodlegemer. Medens man tidligere tilskrev Forgiftningerne med den almindelige Skægkarpe (*Barbus fluviatilis* Agass. s. *Cyprinus barbus* L.) — Karpekølera — Sygdomme hos Fisken selv, anses det nu for sikkert, at Forgiftningerne fremkommer ved Nydelsen af den sunde og normale Karperogn. Denne er giftigst i Legetiden, hvorfor det ifl. KOBERT i Italien er forbudt at bringe Skægkarper paa Markedet i denne Tid (Marts til Maj).

I Japan forefalder aarlig talrige Forgiftninger med forskellige Fiskegifte, særlig Fugugift, der forekommer hos forskellige Tetrodonarter, hos hvilke det ligeledes er Æggestokkene, der er Hovedsædet for Giften.

I September—Oktober lægger Edderkopperne deres Æg, og ved Undersøgelse af disse og de efterlevende Moderdyr viser det sig, at Æggene indeholder langt mere Epeiratoksin end Moderdyrene uden Æg, beregnet efter Mængden af organisk Stof i Ekstrakterne, hvilket viser, at Giften hovedsagelig findes i Æggene. KOBERT (2) har ligeledes vist, at Ekstrakter af Karakurteæg indeholder betydelig mere Gift end Ekstrakter af de hele Dyr.

I Æggene forbliver Giftmængden uforandret Vinteren over, og efter Udklækningen finder man den i tilnærmelsesvis samme Mængde hos de nyfødte Dyr.

Som tidligere omtalt findes Giftstofferne ikke hos de unge Dyr i de første Sommermaaneder; den i de nyfødte Dyr tilstedeværende store Giftmængde maa derfor aftage for tilsidst fuldstændig at forsvinde. Da det er meget vanskeligt i de tidlige Foraarsmaaneder at finde de smaa nyfødte Dyr ude i Naturen og paa denne Maade tilvejebringe fornødent Materiale, har jeg selv foretaget en Del Udklækninger af Ægklumper indsamlede i Efteraarsmaanederne; disse anbragtes i flade Glasskaale ved almindelig Stuetemperatur; paa Grund af den konstante og temmelig høje Temperatur, udklækkedes de fleste allerede i Slutningen af Januar og Resten i Løbet af Februar Maaned. Ungerne, der i Begyndelsen holdt sig indeni Spindet, men som efter c. 4—10 Dages Forløb bevægede sig frit omkring i Skaalen, fodredes med smaa Vanddraaber eller Draaber af fortyndede Opløsninger af Hesteblood. Det lykkedes imidlertid ikke at faa Dyrene til at leve ud over nogle faa Uger, vel sagtens paa Grund af de anormale Forhold og den maaske daarlig tilpassede Kost. Det lykkedes mig dog at udføre nogle Forsøg med disse Unger, og det fremgik heraf, at der endnu hos Dyr, der var 24 Dage gamle, fandtes betydelige Giftmængder.

Selv om jeg saaledes ikke har fulgt Tilstedeværelsen af disse Giftstoffer under hele Edderkoppens Udvikling, fremgaar det dog med en vis Sandsynlighed af Forsøgene, at denne „Forsvinden“ af Giftstofferne hos de unge Dyr maa foregaa i den anden—tredie Maaned af Dyrenes Levetid.

c. Kan Epeiratoksinet optræde som Antigen?

KOBERT fremhæver, at man uden Tvivl ved Immunisering paa sædvanlig Maade vil være i Stand til at fremstille et „Karakurtenheilserum“, som i saa Fald burde holdes beredt i de Egne, hvor Bid af disse Dyr er almindelige. At KOBERT havde Ret i denne sin Antagelse, er vist af BELONOWSKY (14) og KONSTANSOFF (15), der har immuniseret een Kanin ved intravenøs og intraperitoneal Injektion af Giftstoffet; af dette ene Forsøg, som B. benytter til at demonstrere, at Antilysin- og Antitoksin-dannelsen i det samme Dyr ikke forløber parallelt, fremgaar det, at der i det immuniserede Dyrs Blodserum findes frie Antistoffer, der ogsaa in vitro formaar at neutralisere Epeiratoksinet.

Dette ene Forsøg giver imidlertid ingen udtømmende Oplysning om Forløbet af Antitoksin-dannelsen. For nøjere at undersøge dette Forhold har jeg derfor ved subkutan Injektion af stigende Giftmængder immuniseret en Ged (No. 138) med et Ekstrakt af hele Edderkopper (Ekstrakt A). Til forskellige Tider under Immuniseringens Forløb udtoges mindre Blodmængder, og det af disse paa sædvanlig Maade udvundne Serum rystedes med en ringe Mængde Chloroform og opbevarede ved c. 2—3° C. i Iskælder, indtil Undersøgelsen af Antitoksinindholdet foretoges.

Fremstillingsmaaden af Ekstrakt A ligesom dettes Virkning og Styrke er tidligere omtalt (p. 344).

Immunisering af Ged No. 138.

Dato 1911	Ekstrakt A. cm ³	Blodpr. No.	Gedens Vægt i g	Dato 1911	Ekstrakt A. cm ³	Blodpr. No.	Gedens Vægt i g
24/10	0,1	1	41125	11/12		14	
26/10	0,2			12/12		15	
30/10	0,5	2		13/12		16	
2/11	1,0	3		14/12		17	
4/11	1,5	4		15/12		18	37000
6/11	2,0	5	37150	16/12		19	
9/11	2,0	6		17/12		20	
13/11	2,0	7		18/12		21	
16/11	3,0	8	37500	19/12		22	
23/11	5,0	9	38500	21/12		23	
1/12	7,0	10	37250	22/12		24	
7/12		11	39000	23/12		25	37000
9/12		12		27/12		26	
10/12		13					

Antitoksinindholdet i Serumprøverne bestemtes paa følgende Maade: 2 dræbende Doser for Mus (intraperitoneal Injektion) af Ekstrakt A = 0,16 cm³ afmaaltes, blandedes med vedkommende Mængde Serum og fortyndedes med 0,9% holdig Klor-natriumopløsning til 1 cm³; efter ½ Times Henstand ved Stuetemperatur injiceredes Blandingen intraperitonealt paa en Mus. Serumprøverne udtitreredes paa den Maade,

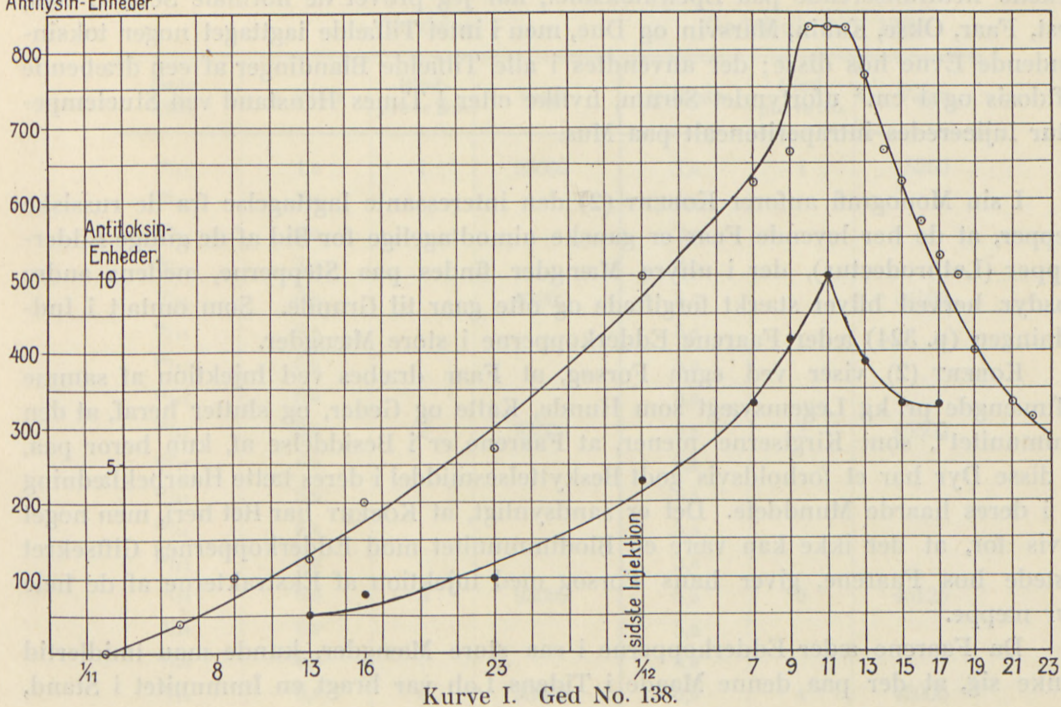
at den mindste Mængde Serum, der netop var i Stand til at neutralisere den nævnte Giftmængde, bestemtes, og det i denne Serumængde indeholdte Antitoxin benævnedes een Antitoxinenhed.

Resultatet af disse Maalinger var følgende:

Blodprøvens Dato	Den mindste Mængde Serum, der netop neutraliserer 0,16 cm ³ Ekstrakt A	Antal Antitoxin-enheder i 1 cm ³ Serum
13/11	1,0	1,0
16/11	0,65	1,54
23/11	0,5	2,0
1/12	0,32	4,54
7/12	0,15	6,60
9/12	0,12	8,30
11/12	0,1	10,00
13/12	0,13	7,70
15/12	0,15	6,60
17/12	0,15	6,60
23/12	0,16	6,30

Immuniseringsforløbet er grafisk fremstillet paa Kurve I, hvor tillige findes anført Kurven for Epeiraantilysinet (se Afsnittet om Epeiralysin).

Antilysin-Enheder.



• = Epeiraantitoxin. ○ Epeiraantilysin. Immuniseringskurve (subkutane Injektioner).

Det ses af denne Kurve, hvor Tiden er angivet langs Abscisseaksen og Antitoksinværdierne som Ordinator, at Produktionen af Epeiraantitoksinet foregaar efter de for en aktiv Immunisering almindelig gældende Love; det er ved et stort Antal Undersøgelser (BRIEGER og EHRLICH (36) Tetanusantitoxin, SALOMONSEN og MADSEN (37, 38) Difteriantitoxin, MADSEN og WALBUM (39) Antiricin, MORGENROTH (40) Antilöbe, BULLOCH (41) Antihæmolysin, JØRGENSEN og MADSEN (42) Agglutinin o. m. a.) vist, at saadanne Antitoksinkurvers Hovedforløb ytrer sig i en mere eller mindre hurtig Stigning og et mere eller mindre hurtigt efterhaanden jævnt aftagende Fald; dette Forløb finder sandsynligvis sin Forklaring derved, at der foruden de antitoksindannende tillige og samtidig foregaar antitoksinnedbrydende Processer i den immuniserede Organisme. Maksimum for Antitoksindannelsen (Antitoksinkurvens Akme) indtræder som Regel 8—10 Dage efter den sidste Giftinjektion, dog kan dette indfinde sig saavel tidligere (f. Eks. Præcipitiner omtrent 7. Dag) som senere (f. Eks. Tetanusantitoxin 17. Dag). Epeiraantitoksinkurvens Akme falder i det undersøgte Tilfælde paa den 10. Dag efter sidste Injektion. For en Del forskellige Antitoksiners Vedkommende (Tetanus, Difteri, Botulismus, Ricin o. fl.) har man bemærket et større eller mindre Fald i Produktionskurven ret hurtig efter Giftinjektionen — den saakaldte første negative Phase —, men et saadant har jeg ikke iagttaget ved Forsøgene over Epeiraantitoksinet.

For at undersøge, om der i Serum af ubehandlede Dyr fandtes Stoffer, der virkede neutraliserende paa Epeiratoksinet, har jeg prøvet de normale Sera af Ged, Hest, Faar, Okse, Kanin, Marsvin og Due, men i intet Tilfælde iagttaget nogen toksinbindende Evne hos disse; der anvendtes i alle Tilfælde Blandinger af een dræbende Giftosis og 1 cm³ ufortyndet Serum, hvilke efter $\frac{1}{2}$ Times Henstand ved Stuetemperatur injiceredes intraperitonealt paa Mus.

I sin Monografi anfører KOBERT (2) den interessante iagttagelse fra de russiske Stepper, at de her levende Faar er ganske uimodtagelige for Bid af de giftige Edderkopper (Lathroductus), der i uhyre Mængder findes paa Stepperne, medens andre Husdyr herved bliver stærkt forgiftede og ofte gaar til Grunde. Som omtalt i Indledningen (p. 324) æder Faarene Edderkopperne i store Mængder.

KOBERT (2) viser ved egne Forsøg, at Faar dræbes ved Injektion af samme Giftmængde pr. kg Legemsvægt som Hunde, Katte og Geder, og slutter heraf, at den „Immunitet“, som Kirgiserne mener, at Faarene er i Besiddelse af, kun beror paa, at disse Dyr har et forholdsvis godt Beskyttelsesmiddel i deres tætte Haarbeklædning og i deres haarde Munddele. Det er sandsynligt, at KOBERT har Ret heri, men noget Bevis for, at der ikke kan være en Blodimmunitet mod Edderkoppernes Giftsekret tilstede hos Faarene, giver hans Forsøg med Injektion af Ekstrakterne af de hele Dyr næppe.

Da Faarene æder Edderkopperne i saa store Mængder, kunde man imidlertid tænke sig, at der paa denne Maade i Tidens Løb var bragt en Immunitet i Stand,

ogsaa overfor Edderkoppernes Giftsekret, saaledes at Kirgisernes Meddelelser i Virkeligheden støttedes paa en erhvervet Immunitet hos Faarene. For Giftsekretets Vedkommende lader dette Spørgsmaal sig imidlertid meget vanskeligt afgøre.

Det er heller ikke utænkeligt, at der hos Faarene efterhaanden kan være fremkaldt en lokal Tarmimmunitet. LIPPMANN (43) har vist, at Mus, der ved langsomt stigende Toksindoser per os (Botulismusgift) er bragt til at taale 4 dræbende Stomachaldoser, dør, hvis man subkutant injicerer 1 dræbende Subkutandosis. Saa-danne Forhold kan næppe forklares paa anden Maade end ved Tilstedeværelsen af en lokal Immunitet.

Om Faarene paa denne Maade derimod kan erhverve sig en universel Immunitet mod Araneitoksinet, kan let experimentelt undersøges, og selv om dette med Hensyn til det her omhandlede Spørgsmaal efter min Mening har meget ringe Betydning, har det dog almindelig videnskabelig Interesse. Jeg har derfor forsøgt per os at immunisere en Vædder, en Ged, en Kanin og et Marsvin ved igennem en længere Periode at fodre dem med en Pasta, lavet ved Sammenrivning af 200 g Epeira diadema (Sept. 1911) med 40 g Glycerin og Kikspulver til ialt 600 g, saaledes 3 g Pasta = 1 g Edderkop. Til Forsøgene anvendtes Handy, for sikrere end med Hundyr (Graviditet) at være i Stand til at iagttage eventuelle Vægttab.

Immunisering per os.

Vædder.

Gedebuk No. 132.

Dato 1911	g Pasta	Blod-prøve No.	Vægt	g Pasta	Blod-prøve No.	Vægt
10/11	1,0	1	93000	1,0	1	45250
13/11	2,0			1,0		
14/11	3,0			2,0		
16/11	5,0			3,0		
17/11	6,0		93000	5,0		45500
18/11	6,0			5,0		
20/11	6,0			5,0		
21/11	6,0			5,0		
23/11	6,0	2	93500	5,0	2	45500
25/11	6,0			5,0		
27/11	6,0			5,0		
28/11	6,0			5,0		
29/11	6,0			5,0		
1/12	6,0	3	93000	5,0	3	45125
2/12	6,0			5,0		
4/12	6,0			5,0		
7/12	6,0	4	93000	5,0	4	45000

Kanin.				Marsvin.		
Dato 1911	g Pasta	Blod-prøve No.	Vægt	g Pasta	Blod-prøve No.	Vægt
10/11	0,5	1	2470	0,2		775
13/11	0,5		2480	0,3		800
14/11	1,0			0,5		
16/11	1,5		2470	0,7		815
17/11	2,0		2500	1,0		817
18/11	2,0			1,0		
20/11	2,0	2		1,0		
21/11	2,0			1,0		
23/11	2,0		2530	1,5		817
25/11	2,0		2490	1,5		805
27/11	2,0			2,0		
28/11	2,0			2,0		
29/11	2,0	3		2,0		
1/12	2,0		2500	2,0		832
2/12	2,0			2,0		
4/12	2,0			2,0		
7/12	2,0	4	2600	2,0	slagtet	820

I Løbet af Forsøgstiden har

Vædderen	faaet	89 g Pasta	= c. 30 g Edderkopper
Bukken	—	72 g	— = c. 24 g —
Kaninen	—	29,5 g	— = c. 10 g —
og Marsvinet	—	22,7 g	— = c. 7,5 g —

Til Trods for de saaledes indførte ingenlunde ubetydelige Giftmængder befandt alle Dyrene sig under hele Forsøgstiden vel og tabte ikke i Vægt, saaledes som det var Tilfældet ved den subkutane Indførelse af Toksinet. Af Blodprøverne udvandedes Serum paa sædvanlig Maade, og heri søgtes efter Indhold af Antitoksin. Dette udførtes paa den Maade, at een dræbende Dosis (for Mus) af Ekstrakt A (= 0,08 cm³) blandedes med 1,0 cm³ af vedkommende Serum, henstod $\frac{1}{2}$ Time ved Stuetemperatur og injiceredes derpaa intraperitonealt paa Mus; alle de saaledes injicerede Mus døde imidlertid paa det nærmeste samtidig med Kontrolldyret, der havde faaet 0,08 cm³ Gift alene. Man maa af disse Forsøg slutte, at det ved Fødring af Faar, Ged, Kanin og Marsvin med *Epeira diadema* i længere Tid (c. 1 Maaned) ikke lykkes at frembringe paaviselige Mængder Antitoksin i Dyrenes Blodserum.

Grunden til, at Araneitoksinet ikke virker giftigt ved at indgives per os, er den, at det destrueres af Mavesaften; dette udelukker dog naturligvis ikke Muligheden for, at der hos Dyrene kan optræde en vis Immunitet (Tilvænnning), der ikke ytrer sig ved Tilstedeværelsen af frie Antitoksiner i Forsøgsdyrenes Blod. Forsøg herover har jeg ikke foretaget.

KOBERT (2) slutter af sine Undersøgelser, at Araneitoksinet i mange Henseender

slutter sig nær til *Ricin* og *Abrin*. Disse Fodringsforsøg viser imidlertid ingen saadan Parallelisme, da som bekendt saavel *Ricin* som *Abrin* virker stærkt forgiftende ved at indgives per os, ligesom det er muligt ved denne Applikationsmaade at fremstille *Antiricin* (EHRlich (44)).

OZANAM (1), der beskriver Edderkoppernes therapeutiske Anvendelse, anfører, at Edderkoppegift ikke destrueres af Mavesaften, uden dog at dokumentere dette med Forsøg, men dette er — for saa vidt det gælder Epeiratoksinet — ikke rigtigt. Mavesaften har en næsten øjeblikkelig ødelæggende Virkning paa denne Gift, og dette skyldes ikke Pepsinet eller andre Enzymer, men derimod alene Saltsyren.

De Forsøg, hvorefter dette fremgaar, vil blive omtalt senere.

Samme Dag, som Fodringsforsøgene ophørte, førtes Immuniseringen af Vædderen videre ved subkutane Injektioner af stigende Mængder af Ekstrakt A:

Dato. 1911	cm ³ Ekstr. A	Blodprøve No.	Vægt
7/12	1,0		93000
11/12	2,0		
14/12	3,0	5	93000
16/12	5,0		
19/12	7,0	6	
23/12	10,00	7	91500
27/12	20,00	8	88500

hvorefter Blodprøver toges med 1—2—3 Dages Mellemrum indtil den 9/2 1912.

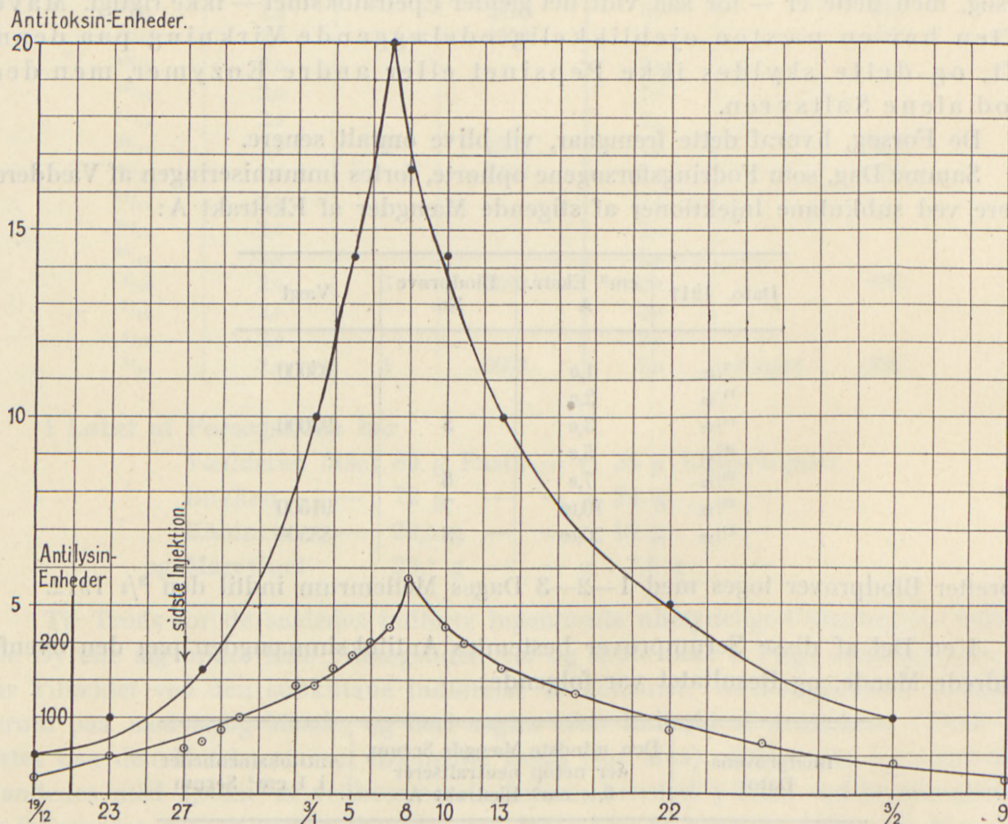
I en Del af disse Serumprøver bestemtes Antitoxinmængden paa den ovenfor skildrede Maade, og Resultatet var følgende:

Blodprøvens Dato	Den mindste Mængde Serum, der netop neutraliserer 0,16 cm ³ Ekstrakt A	Antitoxinenheder i 1 cm ³ Serum
19/12 1911	1,0	1,00
23/12	0,5	2,00
28/12	0,3	3,30
3/1 1912	0,1	10,00
5/1	0,07	14,30
7/1	0,05	20,00
8/1	0,06	16,60
10/1	0,07	14,3
13/1	0,1	10,00
22/1	0,2	5,00
3/2	0,5	2,00

Immuniseringsforløbet er grafisk fremstillet paa Kurve II, hvor tillige findes anført Kurven for Antihæmolysindannelsen (se Afsnittet om Epeiralsin).

Antitoksindannelsen hos denne Vædder foregaar ganske paa samme Maade, som hos den immuniserede Ged, og Antitoksinkurvens Akme falder ogsaa her paa c. 10. Dag efter den sidste Injektion.

Ved at injicere Antitoksiner som f. Eks. Difteri- og Tetanusantitoxin paa Dyr kan man som bekendt bibringe disse en vis Grad af Immunitet (den saakaldte passive Immunisering). Ved denne kan man hos Forsøgsdyret saavel fore-



● = Epeiraantitoxin. ○ Epeiraantilysin. Immuniseringskurve (subkutane Injektioner).

bygge Følgerne af en senere indtrædende, som ophæve Virkningerne af en allerede stedfunden Intoksikation. Dog er det en almindelig Regel, at den forebyggende Virkning kun er af kort Varighed, ligesom det ved Antitoxinernes Anvendelse som helbredende Middel er af afgørende Betydning, at Tiden imellem Intoksikation og Injektion af Antitoxin er saa lille som muligt. For at undersøge, om Epeiraantitoxinet ogsaa i denne Henseende forholdt sig som de kendte Antitoksiner, udførtes følgende Forsøg:

Paa en Række Kaniner injiceredes intravenøst 5 cm³ antitoksisk Serum, og til forskellige Tider derefter een dræbende Giftosis. Det Serum, der anvendtes, var

en Del sammenblandede Serumprøver fra den netop omtalte immuniserede Vædder, og Styrken heraf (intraperitonealt paa Mus) var følgende:

0,16 cm ³	Ekstr. A	+	0,15 cm ³	Ser.	+	0,69 cm ³	0,9% holdig NaCl-Opl.	Musen lever	
0,16	—	—	+ 0,12	—	—	+ 0,72	—	—	—
0,16	—	—	+ 0,11	—	—	+ 0,73	—	—	—
0,16	—	—	+ 0,1	—	—	+ 0,74	—	—	dør paa c. 16 T.
0,16	—	—	+ 0,09	—	—	+ 0,75	—	—	c. 10 T.

Forsøgets Resultat var følgende:

Kanin No.	Vægt i g	5 cm ³ Serum intravenøst	Endrørende Toksindosis intravenøst efter Forl. af		Kanin No.	Vægt i g	5 cm ³ Serum intravenøst	Endrørende Toksindosis intravenøst efter Forl. af	
1	2350	²⁰ / ₃ 1912	1 Døgn	lever	6	1900	⁹ / ₃ 1912	12 Døgn	† 6 Min.
2	2500	¹⁹ / ₃ —	2 —	lever	7	2150	⁶ / ₃ —	15 —	† 5 —
3	2050	¹⁸ / ₃ —	3 —	lever	8	2200	²⁰ / ₂ —	20 —	† 5 —
4	2500	¹⁷ / ₃ —	4 —	† 5 Min.	9	2270	¹⁹ / ₂ —	30 —	† 5 —
5	2500	¹⁴ / ₃ —	7 —	† 4 —					

Det fremgaar af dette Forsøg, at det ved Injektion af Epeiraantitoxin er muligt at bibringe Forøgsdyrene en Immunitet, der kan beskytte dem mod en senere Intoksikation med Epeiratoxin, samt at den bibragte Immunitet er af kort Varighed (faa Dage). Det maa dog her erindres, at det drejer sig om et heterologt Serum; havde man anvendt et Antitoxin fremstillet paa Kaniner, vilde denne beskyttende Evne sandsynligvis være bleven bibeholdt i noget længere Tid.

Spørgsmaalet om Antistoffernes Forsvinden fra Kredsløbet saavel ved den aktive som den passive Immunisering har paa Statens Seruminstitut i en længere Aarrække været Genstand for indgaaende Undersøgelser; som Type for disse Antistoffernes Forsvindingskurver kan bl. a. nævnes de Agglutininkurver, der resulterede af JØRGENSEN og MADSENS (45) Undersøgelser; Koncentrationen af Antistofferne i Blodet tager i Begyndelsen stærkt af, efterhaanden lansommere og langsommere, indtil den tilsidst bliver saa lille, at Antistoffer ikke mere lader sig paavise. Denne Proces forløber saa regelmæssig, at den ifølge MADSEN (46) lader sig udtrykke ved en Formel, der ligner en almindelig Reaktionshastighedsformel.

I de her meddelte Forsøg med Epeiraantitoxin er dettes Koncentration i Forøgsdyrenes Blod allerede efter fire Døgn aftaget i en saadan Grad, at den tilbageblivende Del ikke er i Stand til at neutralisere een dræbende Giftosis. Forsøgene giver naturligvis ikke noget absolut Billede af Antitoxinets Forsvindingskurve, men der kan næppe være nogen Tvivl om, at denne i sine Hovedtræk forløber ganske paa samme Maade som den tilsvarende Kurve for de kendte Antitoxiner.

Det heldige Udfald af Helbredelsesforsøg af allerede forgiftede Dyr ved Hjælp af Antitoxiner er bl. a. afhængigt af følgende Faktorer: 1) den injicerede Gift-

mængdes Størrelse, 2) Tiden imellem Gift- og Antitoksininjektionen, 3) den injicerede Antitoksinmængde og 4) Applikationsmaaden for saavel Toksin som Antitoksin. Yderligere er Æggehvidekoncentrationen i det injicerede Serum af stor Betydning, idet WALBUM (47) har vist, at denne i høj Grad indvirker paa den Hastighed, hvormed Antitoksinerne resorberes.

Ved disse Forsøg har jeg valgt en Toksinmængde, der dræber Dyret paa c. 30 Minutter, en Antitoksinmængde paa c. 45 Antitoksinenheder (se p. 351), hvilken — anvendt i Tide — er absolut beskyttende, samt intravenøs Applikation for begge Vedkommende.

Til Forsøget anvendtes det antitoksiske Vædderserum og som Gift Ekstrakt A. Ved Undersøgelsen af Ekstrakt A's Giftighed for Kaniner nu (3 Maaneder efter Fremstillingen) viste det sig, at

0,02 cm ³	Ekstr. A	pr. kg	Kanin	dræbte	Dyret	paa	c.	6	Minutter
0,018	—	—	—	—	—	—	—	c. 12	—
0,017	—	—	—	—	—	—	—	c. 14	—
0,016	—	—	—	—	—	—	—	c. 33	—
0,015	—	—	—	—	—	—	—	c. 3	Timer
0,014	—	—	—	—	gjorde Dyret meget mat, Kramper indtraadte dog ikke, og næste Dag var det atter ganske frisk.				

Ved Sammenligning med de tidligere Bestemmelser (p. 344) ser man, at Ekstraktets Virkning har holdt sig saa godt som uforandret.

Kan. 1	(2350 g)	0,0376	cm ³	Toksin	intravenøst;	5	Min.	efter	Injekt.	5	cm ³	Serum	intrav.	lever
— 2	(2350 g)	0,0376	—	—	—	10	—	—	—	5	—	—	—	lever
— 3	(2350 g)	0,0376	—	—	—	15	—	—	—	5	—	—	—	lever
— 4	(2350 g)	0,0376	—	—	—	20	—	—	—	5	—	—	—	† 28 Min.
— 5	(2350 g)	0,0376	—	—	—	22	—	—	—	begynder Dyret at faa de typiske Kramper, hvorfor 5 cm ³ Serum øjeblikkelig injiceres, men Dyret dør paa 24 Minutter.				
— 6	(2350 g)	0,0376	—	—	—	(Kontrol) † 20 Minutter.								

Af disse Forsøg fremgaar det, at det ved intravenøs Injektion af Epeira-antitoksin er muligt at redde en med Epeiratoksin forgiftet Kanin fra Døden. Der gælder det samme her som overalt indenfor Serumterapien, at Serumbehandlingen maa foretages paa et saa tidligt Stadium af Forgiftningen som muligt, og Forklaringen er vel ogsaa her den, at Toksinet med Tiden bindes fastere og fastere til vedkommende Celler i Organismen, saaledes at det vanskeligere og vanskeligere igen lader sig fraspalte ved Hjælp af Antitoksinerne, eller ogsaa, at der — naar de typiske Forgiftningssymptomer viser sig — allerede er indtraadt Forandringer i Organerne af en saadan Art, at disse nødvendigvis maa foranledige Dyrets Død. Det ses af ovenstaaende Forsøg, at en Seruminsprøjtning, selv et Par Minutter før Kramperne indfinder sig, kun er i Stand til at forhale Døden faa Minutter, medens en tilsvarende Injektion i dette Tilfælde c. 7 Minutter før er tilstrækkelig til at redde Dyrets Liv.

Analoge Helbredelsesforsøg med Slangegifte og de tilsvarende Antitoksiner er udført af H. NOGUCHI (48); han viste ved sine Forsøg, at det var muligt ved Seruminjektioner at redde Dyrene fra Undergang, selv om Forgiftningen var skredet saa langt frem, at Dyrene (Marsvin) kun med Vanskelighed formaaede at staa paa Benene. Hvis f. Eks. 2 dræbende Doser (Crotalusgift) injiceres, indtræder Collaps sædvanlig efter $4\frac{1}{2}$ Time, og Dyret dør omtrent 15 Minutter senere; hvis man da paa det mest kritiske Tidspunkt (indtil c. 4 Timer efter Injektionen) injicerer tilstrækkeligt Serum, kommer Dyrene over det og helbredes fuldstændig i Løbet af 1—2 Dage.

Ved Indvirkning af højere Temperaturer paa Opløsninger af Epeiratoksinet gaar dettes giftige Egenskaber tabt, ligesom ogsaa ved Indvirkning af Syrer og Baser i en vis Koncentration. Spørgsmaalet om Destruktion ved høje Temperaturer og ved Syrer og Baser er for Epeiralysinets Vedkommende gjort til Genstand for indgaaende Undersøgelser; i flere af de derhen hørende Forsøg er samtidig Epeiratoksinets Skæbne undersøgt, og da det viser sig, at disse to Stoffer forholder sig fuldkommen ens overfor Indvirkningen af de nævnte Faktorer, vil jeg her indskrænke mig til at henvise til Undersøgelserne over Epeiralysinets.

Allerede paa dette Sted rejser sig saaledes Spørgsmaalet om Epeiratoksinets og Epeiralysinets Identitet.

Medens SACHS (13) antager det for meget sandsynligt, at „Arachnolysin“ er identisk med det af KOBERT (2) beskrevne giftige „Toxalbumin“, nærer BELONOWSKY (14) den modsatte Anskuelse, hvilket han bl. a. støtter paa den Iagttagelse, at Dannelsen af Antitoksin og Antilysin ved Immuniseringen ikke forløber parallelt, idet Antitoksinet dannes langsommere end Antilysinet; endvidere paastaar B., at Epeiralysinets ved gentagen Frysning og Optøning gaar til Grunde, medens Epeiratoksinet forbliver uforandret; yderligere skal Lysinets ved Bakterievækst i Opløsningerne forsvinde hurtigere end Toksinets.

Endvidere viser BELONOWSKY at Edderkoppeekstrakt, hvortil der er sat en vis Mængde Organemulsion eller Blodlegemer, hvilke erfaringsmæssig binder Epeiralysinets, er ligesaa giftigt for Mus som ubehandlet Ekstrakt, og mener heraf at maatte slutte, at disse to Egenskaber er knyttet til to forskellige Stoffer. B. opvarmer Blandingerne 45 Minutter i Vandbad til 40° C., før de injiceres.

BELONOWSKY's Iagttagelse, at Dannelsen af Antitoksin og Antilysin ikke forløber parallelt (hvilket kun støttes paa et Forsøg med een Kanin), stemmer ikke med mine Forsøgsresultater; ved at kaste et Blik paa Kurverne I og II vil man finde en endog særdeles god Overensstemmelse mellem Dannelsen af de to Antistoffer. Selv om en saadan Parallelisme ikke var tilstede, forekommer det mig forøvrigt ikke nødvendigt at antage Tilstedeværelsen af de to forskellige Stoffer.

Enkelthederne i Forsøgene med Frysning og Optøning samt med Bakterievækst anføres ikke i B's Afhandling. Jeg selv har ikke eksperimentelt undersøgt disse

Spørgsmaal, men kan dog anføre et Eksempel paa Svækkelse ved Frysning: en Del store Epeira, indsamlede i Oktober Maaned, opbevaredes ved en konstant Temperatur af -14° C. til Midten af Februar det paafølgende Aar; ved nu at undersøge Ekstrakter af Dyrene, viste det sig, at saavel den toksiske som den lytiske Virkning var overordentlig ringe i Forhold til, hvad de var ved Indsamlingen.

Af mine Undersøgelser fremgaar følgende:

- 1) Hverken Toksin eller Lysin findes hos Edderkopperne i Sommermaanederne, men optræder først henad Efteraaret og da nøjagtig samtidig.
- 2) De findes begge saavel i Æggene som i de nyfødte og indtil c. 1 Maaned gamle Dyr, hvorfra de atter forsvinder i Løbet af den 2.—3. Maaned af Dyrenes Liv.
- 3) Begge findes hos Hunddyrene — ingen af dem hos Handyrene.
- 4) I Ekstrakterne er de knyttede til samme Proteinstofgruppe.
- 5) Ved Ophedning gaar begge Egenskaber tabt samtidig, ved samme Temperatur med samme Hastighed.
- 6) De destrueres begge i sure og alkaliske Vædsker og med samme Hastighed ved de samme Brint- og Hydroxylionkoncentrationer.
- 7) Begge kan optræde som Antigener, og Dannelsen af de to Antistoffer i det samme Dyr synes at forløbe parallelt.

Ifølge disse Iagttagelser synes de to Egenskaber at følges ad og at forholde sig ens i alle de nævnte Forhold, men paa Grundlag af disse Undersøgelser i Forbindelse med BELONOWSKY'S er det næppe muligt med fornøden Sikkerhed at afgøre, om disse to Egenskaber er knyttede til eet eller til to forskellige Stoffer. Yderligere Undersøgelser maa til for at give Svar paa dette Spørgsmaal.

II. Epeiralysinet.

KOBERT (2) paaviste i 1901 Tilstedeværelsen af Hæmolysiner i Edderkopper; i Ekstrakter af nyfødte Karakurter fandt K. et for Hundebloodlegemer endnu i en Fortynding 1—127000 virksomt Hæmolysin. K. viste tillige, at Ekstrakter af Korsedderkopper var hæmolytiske, om end i noget mindre Grad end Karakurteekstrakterne.

Af disse Undersøgelser fremgaar det endvidere, at Edderkoppegiften virker fremmende paa Fibrinkoagulationen og forhindrer Serums Udskillelse af det koagulerede Blod, samt at Giften virker nedsættende paa Blodtrykket.

I 1902 offentliggjorde SACHS (13) sine mere omfattende Undersøgelser over dette Hæmolysin; han gav det det noget vildledende Navn *Arachnolysin* og undersøgte dets Virkning paa Bloodlegemer af forskellige Dyr, samt viste, at kun de for Giften følsomme Bloodlegemearter formaaede at binde denne. Det lykkedes ligeledes S. at fremstille et Antihæmolysin ved Immunisering af Marsvin og Kaniner. Tillige fremgik det af S.s Forsøg, at Hæmolysinet destrueredes fuldstændig ved Opvarmning til c. $65-70^{\circ}$ C. I 1903 viste SACHS (49), at Bloodlegemers Følsomhed kan være afhængig af det Dyrs Alder, hvorfra de stammer. Da Tilføjelse af Lecithin forstærker

mange Hæmolysiners Virkning (f. Eks. Slangegift-, Bigift- og Skorpiongift-hæmolysinet), har BELONOWSKY (14) undersøgt dettes Indflydelse paa Epeiralysinet, men fundet, at den hæmolytiske Evne herved ikke bliver forøget; derimod virker Cholesterin, Glykogen og Urinstof noget hæmmende. B. har tillige undersøgt forskellige Normalseras Indvirkning paa Lysinet, men angiver, at af disse kun Dueserum har nogen neutraliserende Evne. Forf. viser desuden, at Ekstrakter af Lever, Milt og Muskler af Kanin, Mus og Kat ophæver Hæmolysinets Virkning, medens Ekstrakter af Hjerne, Testikler og Nyrrer kun i ringe Grad er i Besiddelse af saadanne Egenskaber; Opvarmning til 60° C. ophæver disse Ekstrakters Bindingsevne, men frigør dog ikke allerede bundet Lysin. B. mener tillige at have iagttaget, at Blodlegemer af stærkt immuniserede Kaniner er betydelig mindre følsomme for Hæmolysinet end Blodlegemer af normale Dyr.

Den Teknik, der ved mine Undersøgelser over Epeiralysinet har været anvendt, er den tidligere omtalte (p. 337).

a. Hvilke Dyrs Blodlegemer opløses af Epeiralysinet?

Dette Spørgsmaal er ret fyldig besvaret ved Undersøgelser af SACHS (13) og af BELONOWSKY (14); disse Arbejder viser, at Epeiralysinet virker opløsende paa Blodlegemer af Kanin, Abe, Rotte, Mus, Menneske, Okse, Ged, Høne og Gaas, idet Virkningen er størst paa Kaninblodlegemer og mindst paa Gaaseblodlegemer, samt at Blodlegemer af Marsvin, Hest, Faar, Hund, Due og Frø er ganske ufølsomme.

SACHS gør opmærksom paa (som ovenfor berørt), at Blodlegemernes Følsomhed kan være afhængig af det Dyrs Alder, hvorfra Blodlegemerne stammer. Blodlegemerne af nyfødte Høns er saaledes ufølsomme og binder ikke Hæmolysinet, medens Blodlegemer af ældre Høns er ret følsomme og binder dette. BELONOWSKY meddeler, at Blodet fra nyfødte Kaniner indeholder Blodlegemer, der er ufølsomme for Epeiralysin ved Siden af andre meget følsomme.

De Forsøg af lignende Art, jeg har foretaget, hvor Lysinmængden fortyndedes op til 1 cm³ med 0,9% Saltvand + 1 cm 2% holdig Blodlegemeopslemning, bekræfter i alt væsentligt ovenstaaende Resultater, kun har jeg fundet, at Rotteblodlegemer (0,0004 Lysin giver total Hæmolyse) er noget mere følsomme end Kaninblodlegemer (0,0007 Lysin); Hønsblodlegemer (0,001 Lysin) er omtrent af samme Følsomhed som Kaninblodlegemer, medens Gedeblodlegemer (0,007 Lysin) er betydelig mindre følsomme. Blodlegemer af Hest, Faar, Marsvin og Svin er ganske resistente. Dueblodlegemer fandtes i et Tilfælde ganske resistente, i et andet Tilfælde noget følsomme, dog opnaaedes total Hæmolyse ikke, selv med en meget stor Dosis Hæmolysin.

Ved disse og andre Forsøg har jeg iagttaget et Fænomen, der forøvrigt i Forvejen er set og beskrevet af adskillige for enkelte Hæmolysiners Vedkommende og bl. a. for Tetanolysinets Vedkommende af MADSEN & WALBUM (50), nemlig at store

Giftdoser undertiden er uden Virkning, medens endog langt ringere giver total Hæmolyse; i lange Forsøgsserier med Tetanolsinet iagttager man saaledes undertiden flere Optima og Minima. Noget lignende indtræder ikke sjælden ved Forsøg med Epeiralyzin og særlig med ganske friske Ekstrakter af nylig dræbte Edderkopper; som Eksempel kan følgende anføres:

Lysindosis	% Hæmolyse	Lysindosis	% Hæmolyse
0,2	0	0,003	100
0,1	0	0,002	100
0,07	0	0,001	100
0,05	0	0,0007	100
0,04	0	0,0005	100
0,03	2	0,0004	80
0,02	5	0,0003	20
0,01	12	0,0002	6
0,007	80	0,0001	0
0,005	100		
0,004	100		

Der anvendtes et frisk Ekstrakt af *Epeira diadema* og som sædvanlig en Opslemning af vaskede Kaninblodlegemer.

Naar man derfor undersøger et Hæmolysins Virkning, bør man ikke indskrænke sig til at undersøge en enkelt stor Dosis, men altid tilberede en længere Serie med stor Forskel paa den største og mindste Dosis.

b. Hvor i Edderkopperne findes Epeiralyzin, og forekommer det til alle Aarstider?

Som det i Slutningen af Omtalen af Epeiratoksinet blev vist, er der nogen Grund til at antage, at Epeiratoksin og Epeiralyzin er to Funktioner knyttede til samme Stof; det blev der omtalt, at de to Egenskaber i Forsøgene fulgtes nøje ad, og de to ovenstaaende Spørgsmaal finder saaledes en fyldestgørende Besvarelse i Kapitlet om Epeiratoksinet. Jeg skal dog anføre de hæmolytiske Maalinger (Kaninblodlegemer) i de paa Side 345 omtalte Ekstrakter af de parterede Edderkopper.

Af Forkropekstraktet gav $0,0017 \text{ cm}^3$ (= $0,000017 \text{ g}$ organ. Stof) en Hæmolyse paa 30% .
 Af Bagkropekstraktet gav $0,00004 \text{ cm}^3$ (= $0,00000034 \text{ g}$ organ. Stof) en Hæmolyse paa 30% .
 Af Benekstraktet gav $0,025 \text{ cm}^3$ (= $0,00018 \text{ g}$ organ. Stof) en Hæmolyse paa 30% .

Det fremgaar heraf, at den organiske Substans i Bagkropekstraktet var c. 50 Gange stærkere virksom end den i Forkropekstraktet og c. 530 Gange stærkere end Benekstraktets. De tilsvarende Tal for Toksinet (p. 346) var c. 37 og > 279 .

Edderkoppernes Indhold af Hæmolysin til forskellige Aarstider har været Genstand for indgaaende Undersøgelse; for at vise den gode Overensstemmelse mellem Tidspunktet for Toksinets og Hæmolysinets Optraeden i Edderkopperne vil jeg

imidlertid indskrænke mig til at henvise til p. 347, hvor foruden Toksin-tillige Hæmolysinbestemmelserne i Ekstrakterne er opførte. Overensstemmelsen er særdeles god.

Efter at jeg havde afsluttet disse Undersøgelser over Svingningerne i Toksin-Hæmolysinmængden hos *Epeira diadema* til forskellige Aarstider, offentliggjorde R. LEVY (51) en kort Række Forsøg, hvis Resultater i alle Enkeltheder falder sammen med de af mig allerede dengang gjorde Iagttagelser. LEVY fremsætter saaledes den Anskuelse, at den hæmolytiske Virkning er nøje afhængig af Formeringsorganernes Udvikling; fra Æggene gaar det hæmolytiske Princip over i de unge Dyr, hvorfra det atter forsvinder, naar Abdomen har mistet sit embryonære Udseende og har antaget lidt af dets endelige Farve. Hæmolysinet fremkommer atter hos de drægtige Hunner, og i større og større Mængde efterhaanden som Æggene udvikles. Kun de udviklede Hunedderkopper indeholder Hæmolysin; disse Forsøg var udført med *Epeira diadema*; Hanner af denne Art undersøgte LEVY ikke, derimod Hanner af *Epeira umbratica* og fl. a., men fandt disse ganske uden Virkning.

Da det af flere Grunde er betydelig hurtigere og enklere at foretage Forsøg med et Hæmolysin end med et Toksin, hvortil bl. a. et meget stort Dyremateriale kræves, er det langt overvejende Antal Forsøg udførte med *Epeiralysin*; paa afgørende Punkter er imidlertid tilsvarende Forsøg udført med *Epeiratoksin*, og da disse to Egenskaber i alle af mig undersøgte Tilfælde har vist sig at være knyttede nøje sammen, tør man sandsynligvis overføre de med Hæmolysinet indvundne Resultater direkte til *Epeiratoksin*. Af de p. 345 omtalte Forsøg med Edderkoppeserum sluttedes, at Giftstofferne ikke dannes i selve Blodet, men i et eller flere af Dyrets Organer, hvorfra det efterhaanden gaar over i Blodbanerne. Dette baseres i første Linie paa den Iagttagelse, at Blodet hos 2 store *Epeira* d. ⁵/₉ 1912 var ganske frit for Hæmolysin, ligesom ogsaa Ekstraktet af Forkroppen og Benene, medens Ekstraktet af Bagkroppen var ret stærkt virksomt; det fremgaar tilige heraf, at det eller de giftdannende Organer findes i Dyrets Bagkrop¹.

I denne Forbindelse har følgende Iagttagelse Interesse. Den ²¹/₉ 1912 dræbtes en Del store *Epeira diadema* og ekstraheredes 1 Time ved Stuetemperatur under jævnlig Rystning, hvorpaa Udtrækket filtreredes. Ekstraktet undersøgtes straks paa Kaninblod, og det viste sig da, at det i alle Doser fra 0,2 cm³ ned til 0,0005 cm³ gav fra 60—80⁰/₀ Hæmolyse (i intet Glas total Hæmolyse), 0,0002 gav 10⁰/₀ og 0,0001 ingen Hæmolyse; da Ekstraktet ikke gav total Hæmolyse, var det mindre anvendeligt til det særlige Formaal, hvortil det var bestemt, og det blev derfor (efter Tilsætning af lidt Toluol) henstillet ved Stuetemperatur; den ²³/₉ undersøgtes det atter, og nu viste

¹ Da jeg ikke selv var tilstrækkelig hjemme i disse Dyrs anatomiske Forhold, har jeg ikke indladt mig paa at udpreparere de forskellige af Bagkroppens Organer, tilmed da jeg manglede dem til saadanne Arbejder nødvendige Færdighed. Selv om jeg er tilbøjelig til at tro, at Giften dannes i de ægdannende Organer og efterhaanden opsamles i selve Æggene, kan jeg dog saaledes ikke støtte denne Antagelse med experimentelt indhøstede Resultater.

det sig, at alle Doser fra $0,1 \text{ cm}^3$ ned til $0,0002 \text{ cm}^3$ gav total Hæmolyse, $0,0001$ gav 80% , $0,00007$ gav 40% og $0,00005$ gav 20% Hæmolyse; en Undersøgelse den $25/9$ gav samme Resultat.

Lysindosis	% Hæmolyse		Lysindosis	% Hæmolyse	
	$21/9$	$23/9$		$21/9$	$23/9$
0,2	80	100	0,0007	65	100
0,1	80	100	0,0005	60	100
0,05	80	100	0,0004	45	100
0,02	70	100	0,0003	25	100
0,01	70	100	0,0002	10	100
0,005	70	100	0,0001	0	80
0,002	70	100	0,00007	0	40
0,001	70	100	0,00005	0	20

Der er ingen Tvivl om, at Ekstraktet ved Henstand er blevet stærkere virksomt, og det er ikke udelukket, at vi her har at gøre med en Giftaktivering af lignende Art som den, der foregaar i de levende Dyr i Efteraarsmaanederne, muligvis fremkaldt ved enzymatiske Processer. Selv om det tilføjede Toluol rimeligvis ingen Rolle spiller i denne Henseende, maa man dog ved senere Undersøgelser have sin Opmærksomhed henvendt herpaa. Til Trods for denne Iagttagelses store Interesse for Spørgsmaalet om Giftens Opstaaen forhindrede Forsøg af anden Art mig desværre i at forfølge dette nærmere.

c. At Epeiralysinet kan optræde som Antigen

er først vist af SACHS (13), hvem det lykkedes at fremstille virksomme Antilyser paa Marsvin og Kaniner.

For at undersøge Forløbet af Antitoksindannelsen hos Dyr, der var behandlede med Ekstrakter af Epeira diadema, foretog jeg de p. 350 omtalte Immuniseringsforsøg. I de Blodprøver, der til de forskellige Tider toges af Forsøgsdyrene, bestemtes tillige Mængden af Antilysin, hvilket foretoges paa den Maade, at der i hvert Glas afmaales en saa stor Mængde af Ekstrakt A, der netop gav total Hæmolyse ($= 0,001 \text{ cm}^3$); efter Tilføjelse af de forskellige Serummængder fortyndedes Vædsken op til 1 cm^3 med fysiologisk Kogsaltopløsning, og Blandingerne henstilledes $\frac{1}{2}$ Time i Vandbad ved 37° C. ; derefter tilsattes 1 cm^3 2% Kaninblodlegemer, og Blandingerne henstilledes efter Omrystning igen i Vandbadet i 2 Timer; efter Forløbet af denne Tid omrystedes alle Blandinger atter og anbragtes i Iskælder til næste Dag, hvorefter den kolorimetrisk Sammenligning foretoges.

Selve den kolorimetrisk Maaling udførtes paa den Maade, at de Blandinger i hver Række, hvori der netop var 25% Hæmolyse, sammenlignedes, og en saadan Hæmolysegrad gav da Udtryk for, at der i den i vedkommende Blanding indeholdte Serummængde fandtes een Antilysinenhed, en Enhed, der saaledes var ganske vil-

kaarlig valgt. Ved en Antilysinenhed forstaas altsaa i dette Tilfælde den Mængde Antilysin, der sammenblandet med $0,001 \text{ cm}^3$ Ekstrakt giver netop 25% Hæmolyse.

Maalingen af Blodprøver fra Ged No. 138 gav følgende Resultat:

Blodprøve No.	Den Mængde Serum, hvori 1 Enhed indeholdtes	Antal Enheder i 1 cm^3	Blodprøve No.	Den Mængde Serum, hvori 1 Enhed indeholdtes	Antal Enheder i 1 cm^3
3	0,5	2	15	0,0012	833
5	0,025	40	16	0,0013	769
6	0,01	100	17	0,0015	667
7	0,008	125	18	0,0016	625
8	0,005	200	19	0,00175	571
9	0,0037	270	20	0,0019	526
10	0,002	500	21	0,002	500
11	0,0016	625	22	0,0025	400
12	0,0015	667	23	0,003	333
13	0,0012	833	24	0,0032	313
14	0,0012	833	25	0,0035	286

Resultatet er grafisk fremstillet paa Kurve I.

I ingen af Blodprøverne fra de per os immuniserede Dyr lod Antilyser sig paaavise.

Blodprøverne fra Vædderen, efter at Behandlingen med subkutan Injektion af Edderkoppeekstrakt var paabegyndt, undersøgtes ligeledes, og Resultatet var følgende:

Blodprøvens Dato	Den Mængde Serum, hvori 1 Enhed indeholdtes	Antal Enheder i 1 cm^3	Blodprøvens Dato	Den Mængde Serum, hvori 1 Enhed indeholdtes	Antal Enheder i 1 cm^3
14/12	> 0,2	< 5	6/1	0,005	200
19/12	0,05	20	7/1	0,0045	222
23/12	0,02	50	8/1	0,0035	286
27/12	0,017	58,8	10/1	0,0045	222
28/12	0,015	66,7	11/1	0,005	200
29/12	0,012	83,3	13/1	0,006	167
30/12	0,01	100	17/1	0,0075	133
2/1	0,007	143	22/1	0,012	83,3
3/1	0,007	143	27/1	0,015	66,7
4/1	0,006	167	3/2	0,025	40
5/1	0,0055	182	9/2	0,055	18,2

Resultatet er grafisk fremstillet paa Kurve II.

Disse Undersøgelser viser tillige en udpræget Parallelisme imellem Produktionen af Epeiraantitoxin og Epeiraantilysin.

d. Høje og lave Temperaturs Indflydelse paa Epeiralysinets Sønderdeling.

I sin Monografi meddeler KOBERT (2), at Araneitoksin (af Karakurter) destrueres fuldstændig ved 7 Timers Ophedning til 44° C., ved 1 Times Ophedning til 50° C. eller ved 1 Minuts Kogning, men omtaler ikke Destruktionstemperaturer for Hæmolysin. SACHS (13) angiver derimod følgende Forhold vedrørende Epeiralysin:

40 Min. Ophedning til	56° C.	giver ingen Svækkelse af den hæmol. Virkn.
40 — — —	60° C.	— en ringe — — — —
40 — — —	til 70—72° C.	— en fuldst. Ophævelse — — —

Et Hæmolysins Svækkelse ved Opvarmning er imidlertid en Funktion, der ingenlunde alene er afhængig af Temperaturen og Tiden, men tillige af en Række andre Faktorer, af hvilke Vædskenes Sammensætning, Koncentration, Saltindhold og Brintionkoncentration i hvert Fald er nogle og af større Betydning; at der tillige er andre Faktorer af mindre kendt Natur, der ligeledes kan spille en Rolle, er utvivlsomt. Selv om der ved de fleste af de foreliggende Arbejder af denne Art ikke er taget tilbørligt Hensyn til disse forskellige Forhold, har disse dog stor Værdi paa Grund af deres orienterende Karakter.

Rationelle Undersøgelser over de forskellige Antigeners Svækkelse ved høje Temperaturer er i stor Udstrækning foretaget paa Statens Serum Institut af MADSEN og hans Medarbejdere; disse Arbejder er dog kun delvis publicerede.

MADSEN & FAMULENER (52) har saaledes undersøgt Vibriolysin, Tetanolysin og hæmolytisk Gedeserum og MADSEN & WALBUM, Løbe (53), Pepsin og Trypsin (54) og for alle Stoffers Vedkommende fundet, at Svækkelsen med Temperaturen foregaar efter samme Type som de monomolekulære Reaktionen. Reaktionshastighedens Afhængighed af Temperaturen følger i alle Tilfælde den af ARRHENIUS opstillede Ligning

$$\frac{K_1}{K_2} = e^{\frac{\mu}{2} \left(\frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2} \right)}$$

hvor K_1 og K_2 er Reaktionshastighederne ved Temperaturerne T_1 og T_2 og, μ er en Konstant.

I de undersøgte Tilfælde iagttoges følgende Værdier for μ :

2% holdig Trypsinopløsning	$\mu = 62034$
2% holdig Pepsinopløsning	$\mu = 75600$
2% holdig Løbeopløsning	$\mu = 90000$
Vibriolysin i Opløsning	$\mu = 128570$
Tetanolysin i Opløsning	$\mu = 173300$
Gedeserumhæmolysin i Opl.	$\mu = 198500$

Til de Forsøg, jeg til Belysning af dette Spørgsmaal har foretaget med Epeiralysin, er det tidligere omtalte Ekstrakt A anvendt. Som nævnt (p. 344) indeholdt dette Ekstrakt 2,17% Tørsustans (1,29% organisk Stof og 0,88% Aske); 1 cm³ indeholdt 1,4 mg Kvælstof, og Ekstraktet havde en Brintionkoncentration $p_H = 6,98$ ved 18°C.

Forsøgene udførtes paa den Maade, at Vædsken saa hurtig som muligt opvarmedes til vedkommende Temperatur i et Vandbad af noget højere Temperatur, hvorpaa den overførtes i Vandbadet med den konstante Forsøgstemperatur; umiddelbart efter udtoges den første Prøve, der i Tabellen betegnes ved 0 Minutter, og afkøledes i Isvand; de derefter til de anførte Tider udtagne Prøver behandledes paa samme Maade, hvorefter Hæmolysinindholdet i disse bestemtes (Kaninblod).

Til disse Forsøg fortyndedes 1 Del Ekstrakt A med 9 Dele 0,9% NaCl-Opløsning, og denne Fortynding havde en Brintionkoncentration ved 18° af $p_{H'} = 6,89$.

Forsøgenes Resultater er sammenstillede i efterfølgende Tabel.

Tiden i Minutter	70 °	68 °	66 °	64 °	62 °
0	0,007	0,004	0,004	0,004	0,004
1	0,041	0,0125	0,006	—	—
2	0,15	0,025	0,008	0,0052	—
3	> 1,0	0,05	—	—	—
4		0,112	0,013	—	—
5		—	—	0,0085	0,0045
6		0,7	0,017	—	—
8		> 1,0	—	—	—
10			0,037	0,0115	0,0051
14			0,09	—	—
15			—	0,015	—
18			0,21	—	—
20			—	0,02	0,0065
22			0,5	—	—
26			1,0	—	—
30				0,035	0,008
40				0,07	0,01
60				0,4	0,018
80				> 1,0	—
90					0,035
180					0,35
270					1,1

De anførte Tal angiver de Mængder Lysin, der under de omtalte Forsøgsbetingelser netop gav en Hæmolyse paa 25%.

Den matematiske Behandling af disse Tal viser, at Epeiralysinets Svækkelse med Temperaturen foregaar paa lignende Maade som Svækkelsen af de andre (p. 366 nævnte) Antigener, og at ligeledes Reaktionshastighedens Afhængighed af Temperaturen følger den af ARRHENIUS angivne Formel.

Det er tidligere i denne Afhandling betonet, at Epeiratoksinet og Epeiralysinets svækkes ved Opvarmning til samme Temperatur med samme Hastighed. Denne Slutning er draget af følgende Forsøg, hvortil er anvendt det ufortyndede Ekstrakt A

(for ikke at injicere for store Vædskemængder i Kaninerne). Forsøget er udført ved 66° C., og Hæmolysinet bestemt paa sædvanlig Maade; i 4 af de udtagne Prøver er tillige bestemt Mængden af Epeiratoksin ved at fastsætte den dræbende Minimaldosis pr. kg Kanin ved intravenøs Injektion.

Epeiralsin.			Epeiratoksin.	
Tiden i Minutter		Antal Enheder i 1 cm ³		Antal dræbende Doser i 1 cm ³
0	0,0004	2500	0,02	50
2	0,0006	1670		
5	0,001	1000	0,05	20
10	0,0017	588		
20	0,004	250	0,21	4,76
30	0,01	100		
40	0,02	50	1,2	0,83
50	0,1	10		
60	0,7	1,43		

Resultaterne er opført grafisk paa Kurve III, idet Værdierne for Sammenligningens Skyld for begge Forsøgsrække's Vedkommende er omregnede efter Tiden 0 = 250 Enheder i 1 cm³. Det fremgaar af Forsøgene, at Destruktionshastigheden saavel for Toksinet som for Lysinet er ganske den samme. Det ses tillige, at Destruktionshastigheden her er noget mindre end i det tidligere nævnte Forsøg ved den samme Temperatur, hvilket muligvis kan tilskrives Opløsningens større Koncentration.

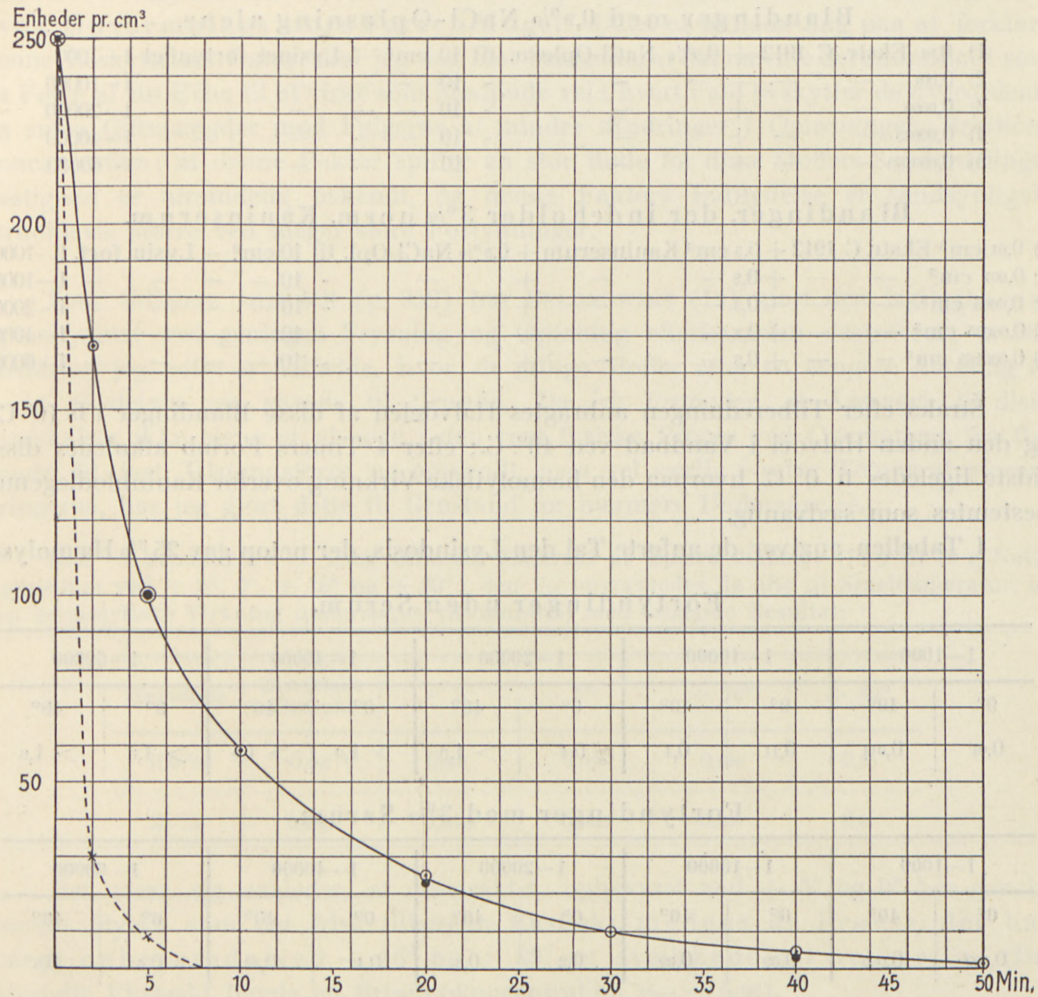
Som nævnt er et Lysins Destruktionstemperatur bl. a. afhængig af Lysinkoncentrationen, og i Almindelighed saaledes, at Sønderdelingstemperaturen falder med stigende Fortynding¹.

¹ I det tidligere nævnte Arbejde af MADSEN & WALBUM om Løbesvækkelsens Afhængighed af Temperaturen er ogsaa angivet en Række Forsøg, der viser Reaktionshastighedens Afhængighed af Opløsningens Koncentration. Forsøgene er udførte ved 47,15° C. og gav følgende Resultat:

Koncentr. ‰.	K. (Reaktionshastighedskonstanten).
0,0625	0,073
0,125	0,0594
0,25	0,0388
0,5	0,032
1,0	0,0276
2,0	0,0212
3,0	0,0154
4,0	0,00765
5,0	0,0049
6,0	0,003
7,0	0,00367

Det ses heraf, at Svækkelseshastigheden stiger meget stærkt med stigende Fortynding.

Det er i enkelte Tilfælde vist, at Sønderdelingshastigheden bliver mindre med stigende Fortynding, som f. Eks. OSV. STRENG (55) har vist for Agglutininernes Vedkommende; der er dog kun Tale om forholdsvis svage Fortyndinger, 1—3 eller 1—10, hvor en Nedsættelse af f. Eks. Brintionkoncentrationen eller Hydroxylionkoncentrationen kan spille en Rolle. Gaar man videre og undersøger Fortyndinger 1—100,



Kurve III.

o = Epeiralysin. • = Epeiratoksin. x = Epeiratrypsin. Tp. = 66° C.
Sønderdeling ved Opvarming.

1—1000 eller mere, vil man vel næppe nogensinde finde en Nedsættelse af Destruktionshastigheden ved samme Temperatur.

Af de senere omtalte Forsøg paa at bestemme Temperaturoptimum for Epeiralysinets Virkning, vil man se, at Optimaltemperaturen med voksende Forsøgstid for-

skydes henimod Nulpunktet, og den naturlige Maade at forklare dette paa er at antage en Svækkelse af Epeiralysinet, hvilket er saa meget mere sandsynligt, som Lysinet i de der anvendte Blandinger befinder sig i en Fortynding 1—60000.

For at undersøge Fortyndingsgradens Indflydelse paa Sønderdelingshastigheden udførtes følgende Forsøg:

Blandinger med 0,9% NaCl-Opløsning alene.

1) 0,01 Ekstr. C 1912 + 0,9% NaCl-Opløs. til 10 cm ³ — Lysinet fortyndet	1—1000
2) 0,001 — — + — — — — — — — —	1—10000
3) 0,0005 — — + — — — — — — — — — —	1—20000
4) 0,00025 — — + — — — — — — — — — —	1—40000
5) 0,000165 — — + — — — — — — — — — —	1—60000

Blandinger, der indeholder 3% norm. Kaninserum.

1) 0,01 cm ³ Ekstr. C 1912 + 0,3 cm ³ Kaninserum + 0,9% NaCl-Opl. til 10 cm ³ — Lysin. fort.	1—1000
2) 0,001 cm ³ — — + 0,3 — — — — — — — — — —	1—10000
3) 0,0005 cm ³ — — + 0,3 — — — — — — — — — —	1—20000
4) 0,00025 cm ³ — — + 0,3 — — — — — — — — — —	1—40000
5) 0,000165 cm ³ — — + 0,3 — — — — — — — — — —	1—60000

Straks efter Tilberedningen anbragtes Halvdelen af disse Blandinger i Is (0° C.) og den anden Halvdel i Vandbad ved 40° C.; efter 4 Timers Forløb afkøledes disse sidste ligeledes til 0° C., hvorpaa den hæmolytiske Virkning overfor Kaninblodlegemer bestemtes som sædvanlig.

I Tabellen angiver de anførte Tal den Lysindosis, der netop gav 25% Hæmolyse.

Fortyndinger uden Serum.

1—1000		1—10000		1—20000		1—40000		1—60000	
0°	40°	0°	40°	0°	40°	0°	40°	0°	40°
0,01	0,014	0,11	0,4	0,4	> 1,0	> 1,0	> 1,0	> 1,0	> 1,0

Fortyndinger med 3% Serum.

1—1000		1—10000		1—20000		1—40000		1—60000	
0°	40°	0°	40°	0°	40°	0°	40°	0°	40°
0,009	0,009	0,09	0,09	0,2	0,2	0,42	0,42	0,6	0,6

Forsøget med 3% Serumindhold foretoges, fordi der i en stor Del senere omtalte Forsøg er anvendt en tilsvarende Mængde Normalserum i Blodlegemeopslemningerne som Stødpude for at holde Brintionkoncentrationen konstant under Forsøgstiden.

Det fremgaar af denne Tabel, at Epeiralysin i store Fortyndinger meget let sønderdeles; selv om Opløsningen holdes ved 0° C., lader dog allerede i en Fortynding 1—20000 efter 4 Timers Forløb en udpræget Svækkelse sig paavise; i For-

tynding 1—40000 kan Hæmolysin under samme Betingelser efter 4 Timers Forløb ikke mere paavises. I de Fortyndinger, der har været opbevaret 4 Timer ved 40° C., er Sønderdelingen naturligvis langt stærkere. Ganske anderledes falder Forsøget med 3% Serum ud; selv i en Fortynding 1—60000 er der efter 4 Timers Forløb ingen Svækkelse at konstatere. De 3% Normalserum udøver saaledes en stærkt beskyttende Virkning mod Epeiralysinets Sønderdeling ved svag Opvarmning i store Fortyndinger. Uden at indlade mig paa at forklare denne Beskyttelses Natur skal jeg dog blot bemærke, at det nævnte Serumindhold som en Følge af sin Evne til at virke som Stødpude vel i hvert Fald beskytter de overordentlig smaa Giftmængder mod Følgerne af mindre Ændringer i Opløsningens Brintionkoncentration; at denne Faktor spiller en stor Rolle for disse Stoffers Sønderdelings-hastighed er almindelig bekendt, og denne Faktors Indflydelse er sandsynligvis forholdsvis større ved meget store Fortyndinger.

Som tidligere meddelt (p. 359) har BELONOWSKY (14) gjort den Iagttagelse, at Epeiralysinet ved gentagen Frysning og Optøning efterhaanden destrueres; p. 360 meddeler jeg selv et Tilfælde, hvor de giftige Stoffer efter en længere Afkøling til $\div 14^{\circ}$ C. delvis var gaaede til Grunde. Da jeg formoder, at Aarsagen til disse Svækkelser ikke alene er at søge i den rent fysiske Proces ved Overgangen fra flydende til fast Tilstandsform og omvendt, men vel særlig i selve Temperaturforandringerne, har jeg gjort dette til Genstand for nærmere Undersøgelse.

Den $\frac{23}{10}$ henstilledes et frisk tilberedt Ekstrakt af Epeira diadema (14 g til 70 g NaCl-Opløsning) ved $+ 5^{\circ}$, 0° , $\div 16^{\circ}$ og $\div 80^{\circ}$; den $\frac{4}{10}$ opvarmedes de alle til Stuetemperatur, og den hæmolytiske Virkning undersøgte (Kaninblod) med følgende Resultat:

Hæmolyse	Det friske Ekstrakt	$+ 5^{\circ}$	0°	$\div 16^{\circ}$	$\div 80^{\circ}$
100 %	0,003	0,004	0,004	0,005	0,05
25 %	0,0015	0,0015	0,0015	0,003	0,01

Det viser sig saaledes, at Ekstraktet, opbevaret ved $+ 5^{\circ}$ og 0° har ganske samme Styrke som det frisk tilberedte Ekstrakt, medens de Prøver, der har været opbevarede ved $\div 16^{\circ}$ og $\div 80^{\circ}$ er svækkede ret betydelig. (Det anvendte Ekstrakt havde en Brintionkoncentration $p_{H^+} = 5,96$).

Da Destruktionen ifølge dette stiger med faldende Temperatur, udførtes en Del Forsøg ved c. $\div 180^{\circ}$ (flydende Luft); ved denne Temperatur anbragtes flere Portioner af forskellige Ekstrakter, og efter forskellige Tider udtoges Prøver, der anbragtes ved 0° (smeltende Is) indtil Hæmolysinmaalingen foretoges.

Der anvendtes følgende Ekstrakter:

- 1) Ekstrakt af nylig indfangede netop knuste Edderkopper 1—5 med 0,9% NaCl-Opløsning; anvendtes 30 Minutter efter Fremstillingen. $p_{H^+} = 7,02$.

- 2) Ekstrakt af nylig indfangne netop knuste Edderkopper 1—5 med 0,9% NaCl-Opløsning; anvendtes c. 20 Timer efter Fremstillingen (har staaet Natten over ved c. 2—3°). $p_H = 6,54$.
- 3) Frisk tilberedt Ekstrakt af Edderkopper, der har været opbevaret c. 1 Aar ved $\div 16^\circ$, 1—5 med 0,9% NaCl-Opløsning; anvendtes 30 Minutter efter Fremstillingen. $p_H = 6,78$.

Førsøget gav følgende Resultat:

	Ekstrakt 1		Ekstrakt 2		Ekstrakt 3	
		Antal Enheder i 1 cm ³		Antal Enheder i 1 cm ³		Antal Enheder i 1 cm ³
Ikke afkølet til $\div 180^\circ$	0,00013	76900	0,00042	23800	0,0004	2500
Afkølet 1 Time til $\div 180^\circ$	0,00025	40000	0,00005	20000	0,0004	2500
— 5 — — —			0,00055	18200	—	—
— 6 — — —	0,00003	33300	—	—	—	—
— 7 — — —	—	—	—	—	0,0004	2500
— 1 Døgn — — —	0,00035	28600	0,00006	16700	0,0004	2500
— 2 — — —	0,00035	28600	0,00055	18200	0,0004	2500
— 3 — — —	0,00032	31300	0,00051	19600	0,0004	2500
— 4 — — —	—	—	0,00005	20000	—	—
— 5 — — —	0,00003	33300	—	—	—	—
— 6 — — —	—	—	0,00005	20000	—	—
— 8 — — —	0,00003	33300	0,00005	20000	—	—

Kurve IV giver det grafiske Billede af disse Forsøg.

Det fremgaar af disse Forsøg, at det ganske friske Ekstrakt af de netop dræbte Dyr svækkedes hurtigere og mere end det 20^h gamle Ekstrakt, medens der slet ikke indtraadte nogen Svækkelse i Ekstraktet af de gamle Edderkopper, der havde været opbevaret c. 1 Aar ved $\div 16^\circ$. Det synes saaledes, at jo mere frisk Opløsningen er, desto hurtigere og større er Svækkelsen. Man maa dog tillige have Opmærksomheden henvendt paa Forskellen i de tre Ekstrakters Styrke før Afkølingen.

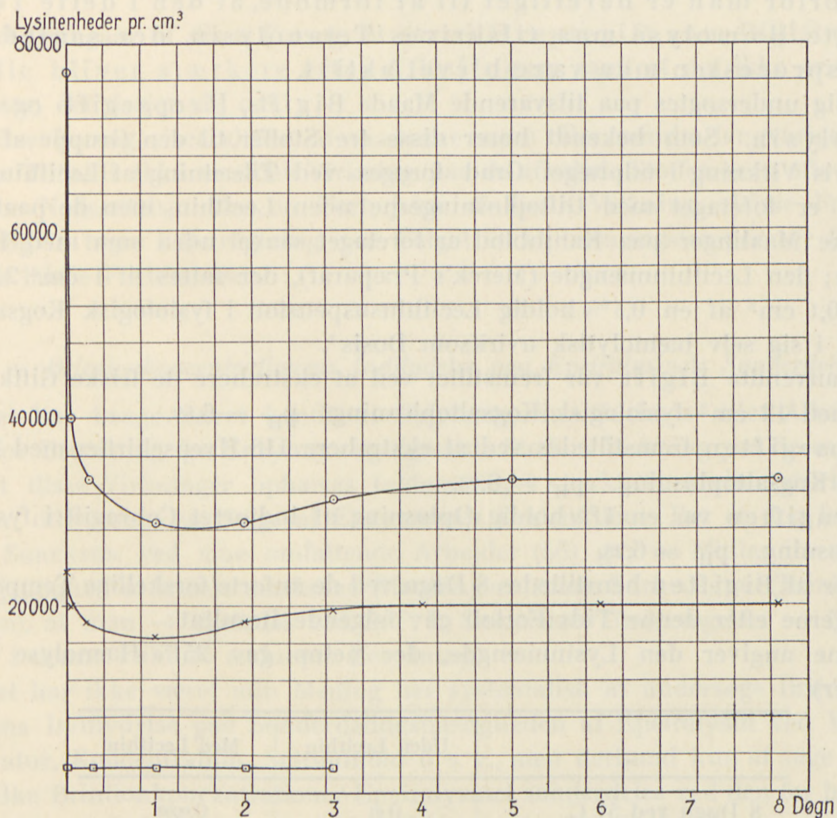
Disse Afkølingsforsøg har deres største Interesse ved den iagttagelse, at Lysin-svækkelsen bliver stærkere med faldende Temperatur. Nu ved man ganske vist intet om, hvori en saadan Svækkelse bestaar, men man kan vel næppe formode, at den er baseret paa kemiske Processer i almindelig Forstand, da ifølge de termodynamiske Love de molekulære Svingninger bliver mindre med faldende Temperatur; blandt de mange foreliggende Muligheder kan man maaske antage, at den stærke Afkøling frembringer fysiske Forandringer i Opløsningen, og at det da er disse, der igen betinger Forandringerne i Opløsningens Giftvirkning (forandrede Adsorptionsbetingelser eller lign.).

Foruden den teoretiske har Sagen imidlertid ogsaa en rent praktisk Side, idet det paa mange Laboratorier er almindeligt at opbevare særlig let forgængelige Stoffer af animalsk eller vegetabilsk Oprindelse ved en saa lav Temperatur som muligt (meget ofte $\div 12$ — $\div 16^\circ$ C.) i den Tro, at Holdbarheden tiltager med faldende

Temperatur. Selv om dette i de allerfleste Tilfælde vel ogsaa er rigtigt, tyder disse Forsøg dog paa, at der kan være Tilfælde, hvor en saadan Opbevaringsmaade kan have ganske den modsatte Virkning.

I Tilslutning hertil har jeg derfor undersøgt saadanne lave Temperaturers Virkning paa nogle andre Stoffer af toksin- eller enzymagtig Karakter.

Saaledes er Forsøg foretaget med en 10% holdig Opløsning af Trypsin-Rhenania i fysiologisk Kogsaltopløsning ($p_H = 6,01$), men Afkølingen heraf frembragte



Kurve IV. Afkøling af Epeiralysin til $\div 180^\circ \text{C}$.

o = Ekstrakt 1, ganske frisk. x = Ekstrakt 2, c. 20 Timer gammelt. □

□ = Ekstrakt 3, c. 1 Aar gammelt.

ingen Forandringer i Virkningsgraden. Heller ikke den hæmolytiske Virkning af Stafylolysin ($p_H = 8,36$) (et Filtrat fra en Bouillonkultur af en hæmolytin-producerende Stafylokok, fremstillet i Aaret 1910) eller af Vibriolytin ($p_H = 8,23$) (Vibrio-Nasikfiltrat fra 1909) ændredes ved Afkøling til $\div 180^\circ \text{C}$.

Ved disse sidste to og de efterfølgende Forsøg er den hæmolytiske Virkning kun prøvet før Afkølingen og efter 8 Døgns Ophold ved $\div 180^\circ \text{C}$.

I den flydende Luft henstilledes desuden en Prøve Tetanolysin ($p_H = 8,42$)

(Filtrat fra en anaerob Bouillonkultur af *B. tetani* — Febr. 1912); det viste sig imidlertid ved den senere Undersøgelse, at dette Præparat var fuldstændig uden hæmolytisk Virkning, idet 0,2 cm³ og mindre Mængder heraf i 1 cm³ 2% Kaninblod ikke fremkaldte den ringeste Grad af Hæmolyse; den afkølede Prøve var derimod bleven hæmolytisk og det i en saadan Grad, at man maatte helt ned til c. 0,02 cm³ for ingen Virkning at faa (0,2 cm³ gav en Hæmolyse paa 80%); denne hæmolytiske Virkning ophævedes fuldstændig ved Tilføjelse af Tetanoantilysin, hvorfor man er berettiget til at formode, at den i dette Tilfælde frembragte Hæmolyse maa tilskrives Tetanolysin, der saaledes ved Afkølingsprocessen maa være blevet aktivt.

Endelig undersøgte paa tilsvarende Maade Bigift-, Hvepsegift- og Cobragifthæmolytin. Som bekendt hører disse tre Stoffer til den Gruppe af Hæmolytiner, hvis Virkning i udpræget Grad forøges ved Tilsætning af Lecithin. Selve Afkølingen er foretaget med Giftopløsningerne uden Lecithin, men de paafølgende hæmolytiske Maalinger paa Kaninblod er foretaget saavel uden som med Tilføjelse af Lecithin; den Lecithinmængde (Merck's Præparat), der sattes til 1 cm³ 2% Blod, var altid 0,1 cm³ af en 0,5% holdig Lecithinsuspension i fysiologisk Kogsaltopløsning — en i sig selv hæmolytisk uvirksom Dosis¹.

Den anvendte Bigift var fremstillet ved at ekstrahere de friske Giftkirtler af 120 Bier med 12 cm³ fysiologisk Kogsaltopløsning. $p_{H^*} = 6,89$.

Hvepsegiften fremstilledes ved at ekstrahere 118 Hvepsekirtler med 11,8 cm³ fysiologisk Kogsaltopløsning. $p_{H^*} = 6,23$.

Cobragiften var en 1% holdig Opløsning af indtørret Cobragift i fysiologisk Kogsaltopløsning. $p_{H^*} = 6,26$.

Prøver af Bigiften henstilledes 8 Døgn ved de anførte forskellige Temperaturer, og Maalingerne efter denne Tids Forløb gav følgende Resultat:

Tallene angiver den Lysinmængde, der netop gav 25% Hæmolyse (Kaninblodlegemer).

	Uden Lecithin	Med Lecithin
8 Døgn ved 5° C.	0,01	0,0002
8 — — 0° C.	0,01	0,0002
8 — — ÷ 16° C.	0,0042	0,0001
8 — — ÷ 80° C.	0,0025	0,00015

De efterfølgende Forsøg med Hvepsegift og Cobragift udførtes kun ved 0° og ÷ 180° C.; ligeledes nedennævnte Forsøg med Bigift; denne var fremstillet ved at ekstrahere paa Sand indtørret Kirtelgift (1—10) med fysiologisk Kogsaltopløsning ($p_{H^*} = 6,93$).

¹ Naar jeg til disse Undersøgelser har anvendt et almindeligt Handelspræparat af Lecithin og ikke forsøgt at fremstille det i en renere Form, skyldes det den Omstændighed, at de i Handelen gaaende Præparater i Almindelighed anvendes til hæmolytiske Undersøgelser af denne Art og som Regel viser sig meget brugbare. Kravet om, at Lecithinopslemningerne ikke i sig selv maatte være hæmolytiske (i betydelig større Dosis end den anvendte), opfyldte det benyttede Præparat i en tilfredsstillende Grad.

	Hvepsegift		Cobragift		Bigift	
	Uden Lecithin	Med Lecithin	Uden Lecithin	Med Lecithin	Uden Lecithin	Med Lecithin
8 Døgn ved 0°	0,045	0,0025	0,0047	0,00015	> 0,2	0,00025
8 — — ÷ 180°	0,013	0,0011	0,0040	0,00007	0,075	0,00016

Det fremgaar af disse Forsøg, at saavel Hvepsegift som Bigift og Cobragift alle bliver stærkere efter Afkølingen, samt at det ikke er ubetydelige Forøgelse, det drejer sig om.

Disse Forsøg viser altsaa, at saadanne mere eller mindre langvarige Afkølinger i mange Tilfælde ikke er uden Virkning paa de afkølede Stoffer, men ofte foraarsager enten en Nedsættelse eller en Forhøjelse af disses Virkning. Disse Forhold maa nødvendigvis tages i Betragtning ved Valget af Opbevaringstemperatur for disse og lignende labile Forbindelser.

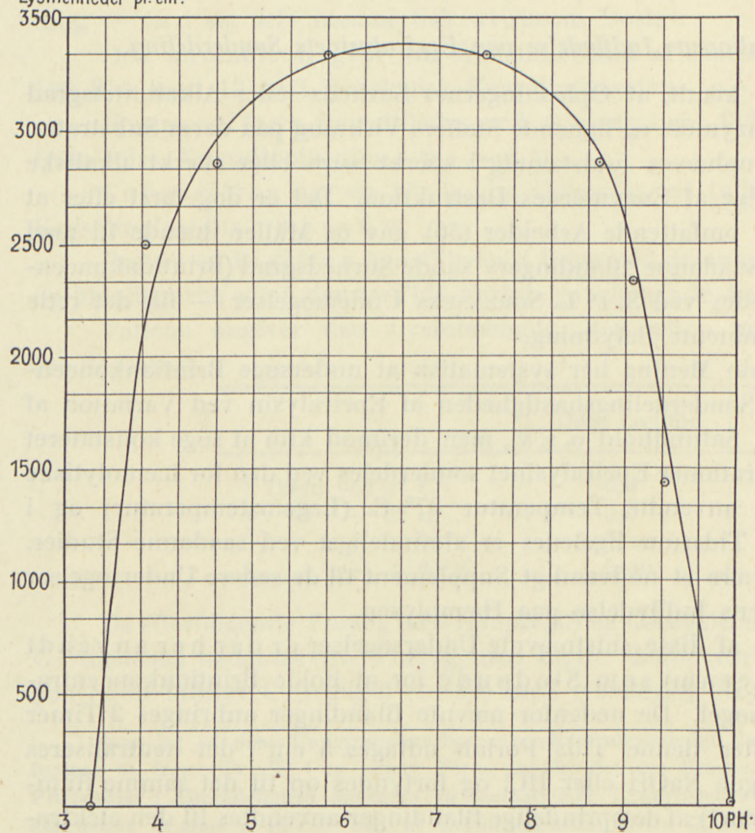
e. Brintionkoncentrationens Indflydelse paa Epeiralysinets Sønderdeling.

Det har længe været kendt, at Opløsningernes Surheds- eller Alkalinitetsgrad er af stor Betydning for Enzymers og lignende Stoffers Virkning paa deres Substrater, samt at disse Virkninger ophæves fuldstændig i stærkt sure eller stærkt alkaliske Vædske, oftest som en Følge af Enzymernes Destruktion. Det er dog først efter at S. P. L. SØRENSEN ved sine omfattende Arbejder (56) gav os Midler ihænde til med stor Nøjagtighed at maale saadanne Blandingers sande Surhedsgrad (Brintionkoncentrationen), at man — ligeledes ved S. P. L. SØRENSENS Undersøgelser — fik det rette Indblik i denne Faktors eminente Betydning.

Det har ikke været min Mening her systematisk at undersøge Brintionkoncentrationens Indflydelse paa Sønderdelingshastigheden af Epeiralysin ved Variation af Temperatur, Koncentration, Saltindhold o. s. v., men derimod kun at søge konstateret ved hvilke Brintionkoncentrationer Epeiralysinet sønderdeles ved den for hæmolytiske Undersøgelser almindeligst anvendte Temperatur 37° C. (Legemstemperatur) og i Løbet af 2 Timer, hvilket Tidsrum ligeledes er almindeligst ved saadanne Studier. Disse Forsøg vil desuden være et nødvendigt Supplement til de senere Undersøgelser over Brintionkoncentrationens Indflydelse paa Hæmolysen.

Ligesom ved de fleste af disse sidstnævnte Undersøgelser er der her anvendt normal Serum (Kanin serum) som Stødpude for at holde Brintionkoncentrationen konstant under Forsøget. De nedenfor nævnte Blandinger anbringes 2 Timer i Vandbad ved 37° C. Efter denne Tids Forløb udtages 5 cm³, der neutraliseres med den ækvivalente Mængde NaOH eller HCl og fortyndes op til det samme Rumfang i alle Glas; Resten (25 cm³) af de oprindelige Blandinger anvendtes til den elektrometriske Maaling af Brintionkoncentrationen, der foretoges i en Thermostat ved 37° C.

Blanding	cm ³ normal Ka-ninserum	cm ³	cm ³ 0,9% NaCl-Opl.	cm ³ Ekstr. C 1912	pH ved 37° C.	Efter 2h ved 37° C. udtages 5 cm ³ , der neutraliseres som følger.
1	1,5	+ 9 $\frac{n}{10}$ HCl	+ 13,5	+ 6	2,38	5 cm ³ + 1,5 cm ³ $\frac{n}{10}$ NaOH
2	1,5	+ 6 —	+ 16,5	+ 6	3,28	5 — + 1,0 — — + 0,5 NaCl-Opl.
3	1,5	+ 4,5 —	+ 18	+ 6	3,85	5 — + 0,75 — — + 0,75 —
4	1,5	+ 3 —	+ 19,5	+ 6	4,60	5 — + 0,5 — — + 1,0 —
5	1,5	+ 2 —	+ 20,5	+ 6	5,80	5 — + 0,33 — — + 1,17 —
6	1,5	+ 0 —	+ 22,5	+ 6	7,48	5 — + 0 — — + 1,5 —
7	1,5	+ 3 $\frac{n}{10}$ NaOH	+ 19,5	+ 6	8,69	5 — + 0,5 — $\frac{n}{10}$ HCl + 1,0 —
8	1,5	+ 4,5 —	+ 18	+ 6	9,10	5 — + 0,75 — — + 0,75 —
9	1,5	+ 6 —	+ 16,5	+ 6	9,45	5 — + 1,0 — — + 0,5 —
10	1,5	+ 9 —	+ 13,5	+ 6	10,17	5 — + 1,5 — — —
11	1,5	+ 6 $\frac{n}{5}$ —	+ 16,5	+ 6	11,16	5 — + 1,0 — $\frac{n}{5}$ — + 0,5 —
12	1,5	+ 7,5 —	+ 15	+ 6	11,55	5 — + 1,25 — — + 0,25 —
13	1,5	+ 9 —	+ 13,5	+ 6	11,76	5 — + 1,5 — — —

Lysinenheder pr. cm³

Kurve V. Epiralysinets Sønderdeling ved forsk. Brintionkoncentration.

Alle de neutraliserede Blandinger reagerede paa det nærmeste neutralt paa Lakmuspapir. I disse bestemtes Indholdet af Hæmolysin paa sædvanlig Maade overfor Kaninblodlegemer, og Resultatet var følgende:

Blanding		Antal Enheder i 1 cm ³
1	> 0,2	< 5
2	> 0,2	< 5
3	0,0004	2500
4	0,00035	2860
5	0,0003	3330
6	0,0003	3330
7	0,00035	2860
8	0,00043	2330
9	0,0007	1430
10	0,05	20
11	> 0,2	< 5
12	> 0,2	< 5
13	> 0,2	< 5

En Blanding af 1,0 Lysin, 0,25 Kaninserum og 5,25 NaCl-Opløsning indeholdt 3330 Lysinenheder i 1 cm³.

Resultatet er grafisk opstillet paa Kurve V.

Det fremgaar af dette Forsøg, at Epeiralysinet sønderdeles i saavel sure som alkaliske Vædsker, samt at Sønderdelingen under de nævnte Forsøgsbetingelser er fuldstændig ved $p_{H'} < 3,2$ og ved $p_{H'} > 10,1$. Imellem $p_{H'} = \text{ca. } 5,5$ og $p_{H'} = \text{ca. } 7,5$ finder ingen Destruktion Sted.

f. Den optimale Temperatur for Epeiralysinvirkningen.

Det er vel som Regel saaledes, at Hæmolysinernes Virkning stiger jævnt med stigende Temperatur, idet de Temperaturer, hvorved de fleste Hæmolysiner destrueres ligger betydelig højere end de, hvorved Blodlegemerne gaar til Grunde, saaledes som det ogsaa af MADSEN & WALBUM (57) og af MADSEN & NOGUCHI (58) er vist for en Række forskellige hæmolytiske Stoffers Vedkommende; af de anførte Arbejder fremgaar det endvidere, at disse Reaktionshastigheder er lovmæssig afhængige af Temperaturen; det skal dog bemærkes, at 40° C. har været den ved disse Under søgelser højeste anvendte Temperatur.

Der findes imidlertid Undtagelser fra denne Regel; MADSEN & WALBUM har saaledes ved flere Forsøg med Tetanolysin fundet et Temperaturoptimum omkring 31° C. og for Staphylolysin en Optimalvirkning imellem 20° og 30° C. MADSEN & NOGUCHI iagttog ved Undersøgelser over Cobragiften en kun lidt udtalt Stigning med stigende Temperatur; dog synes der at være et Minimum imellem 14° og 24° C. For Giften af *Ancistrodon piscivorus* viste der sig derimod det ejendommelige Forhold, at Virkningen tiltog jævnt med faldende Temperatur.

Da det langt overvejende Antal Forsøg med Epeiralysin er foretaget med Kaninblodlegemer, har jeg valgt at undersøge de optimale Temperaturforhold for Epeiralysinet overfor denne Art af Blodlegemer.

Forsøgene udførtes paa følgende Maade: ved de konstante Temperaturer (Vandbade) 0,2° — 10,3° — 19,0° — 27,4° — 32,6° — 40,4° og 45,3° C. henstilledes Glas med 15 cm 5% Kaninblod (5 cm³ defibrineret Kaninblod + 95 cm³ 0,9% holdig NaCl-Opløsning); naar Blodopslemningerne havde antaget Vandbadenes Temperatur, tilsattes efterhaanden til hvert Glas 0,00025 cm³ Epeiralysin (Ekstr. C 1912); efter de anførte Reaktionstider fracentrifugeredes Blodlegemerne, og i de klare Centrifugater maalttes Hæmoglobinindholdet paa sædvanlig Maade. Til Fracentrifugeringen anvendtes en kraftig Vandcentrifuge af en saadan Konstruktion, at den ellers nødvendige Tid til Afvejning af de i Centrifugen modstaaende Glas sparede; en hurtig og skarp Adskillelse af Blodlegemer og Vædske er ved denne Slags Forsøg naturligvis af allerstørste Betydning. I disse Forsøg tog en Centrifugering imellem 3—4 Minutter. Ved hver Temperatur anbragtes tillige Kontrolglas med Blodopslemning alene, og til

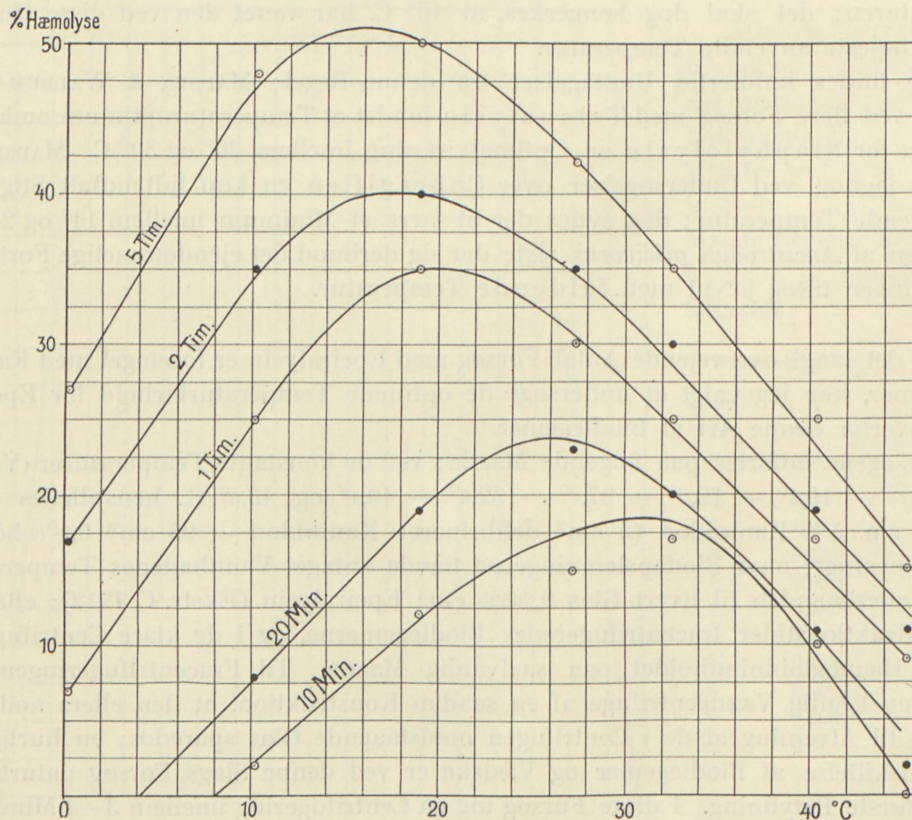
de anførte Tider udtoges og centrifugeredes en Prøve; det kan straks her anføres, at der ved Tp. $45,3^{\circ}$ C. fremkom en svag Hæmolyse (efter 10 Min. og 20 Min. ingen, efter 1 Time 3% , efter 2 Timer 5% og efter 5 Timer 6% Hæmolyse); denne Hæmolyse er trukket fra Tallene i efterfølgende Tabel ($45,3^{\circ}$); ved ingen af de lavere Tp. fremkom Spor af Hæmolyse i Kontrolglassene.

I Blodopslemningen maales Brintionkoncentrationen ved 37° C. til $p_{H.} = 7,28$.

Resultatet af Forsøgene kan sammenstilles i følgende Tabel, hvor de anførte Tal angiver $\%$ Hæmolyse i Centrifugaterne:

Tiden	$0,2^{\circ}$ C.	$10,3^{\circ}$ C.	$19,0^{\circ}$ C.	$27,4^{\circ}$ C.	$32,6^{\circ}$ C.	$40,4^{\circ}$ C.	$45,3^{\circ}$ C.
10 Min.	0	2	12	15	17	10	0
20 —	0	8	19	23	20	11	2
1 Time	7	25	35	30	25	17	9
2 Timer	17	35	40	35	30	19	11
5 —	27	48	50	42	35	25	15

Paa Kurve VI er Resultaterne tillige opført.



Kurve VI. Optimaltemperatur for Epeiralysinets Virkning.

Det fremgaar af disse Forsøg, at der for Epeiralysinets Virkning paa Kaninblodlegemer findes et Temperaturoptimum, samt at dette forskydes henimod den lavere Temperatur med stigende Forsøgstid.

Efter 10 Minutter er den optimale Temperatur c	32° C.
— 20 — — — — —	— 26,5° C.
— 1 Time — — — — —	— 20° C.
— 2 Timer — — — — —	— 18° C.
— 5 — — — — —	— 16° C.

Disse Værdier er fundne ved grafisk Interpolation.

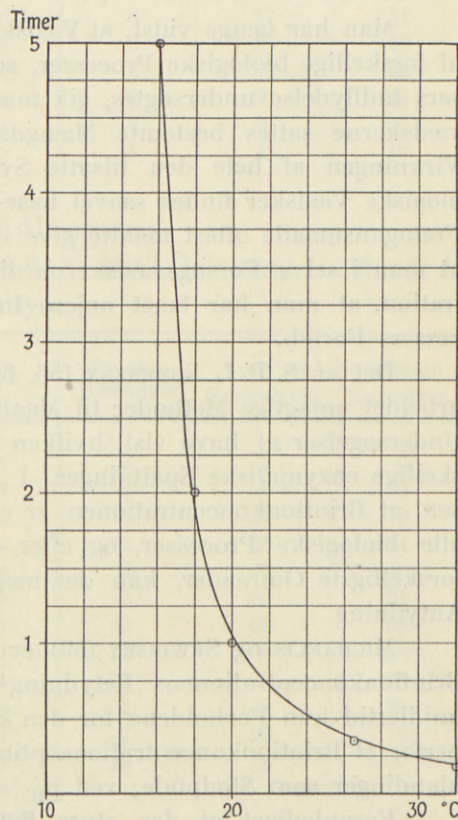
Paa Kurve VII er Kurven for de optimale Temperaturer opført; der er vel næppe nogen Tvivl om, at den optimale Temperatur med endnu længere Forsøgstid forskydes endnu mere henimod Nulpunktet, men det ses af Kurvens Forløb, at der til at frembringe lavere Optimaltemperaturer kræves forholdsvis meget lange Tider.

Som netop omtalt fandt MADSEN & WALBUM for Staphylolysinets Virkning et lignende Optimalpunkt, der ligger imellem 20° og 30° C. Ved at betragte de fundne Værdier ser man ogsaa her tydelig, at Optimaltemperaturen forrykkes mod den lavere Temperatur med stigende Forsøgstid. Ved grafisk Interpolation finder man saaledes, at

Optimaltemp. for Forsøgstiden 15 Min. er c.	28° C.
— — — 20 — — c.	26° C.
— — — 45 — — c.	24° C.

Ved en umiddelbar Betragtning ligger det nær at antage, at Aarsagen til, at der overhovedet findes et saadant Temperaturoptimum og til dettes Forskydning med voksende Forsøgstid, maa søges i en Sønderdeling af Epeiralysinet ved de højere Temperaturer; saa meget mere, som Lysinet i disse Blandinger befinder sig i en Fortynding 1—60000. Det er imidlertid tidligere under Afsnittet om Temperaturens Indflydelse paa Epeiralysinets Sønderdeling

(p. 370) vist, at Epeiralysinet selv i en Fortynding 1—60000 ved en Tilstedeværelse af 3% normal Kaninserum i Opløsningen ingen Forandring lider med Hensyn til den hæmolytiske Virkning ved en Opvarmning til 40° C. i 4 Timer. Da Temperatur-optimum for Epeiralysinvirkningen ligger langt under denne Temperatur, er det



Kurve VII.

Optimaltemp. for Epeiralysinets Virkning.

næppe sandsynligt, at Aarsagen til de ovenfor nævnte Iagttagelser er at søge i en Sønderdeling af Epeiralysinet udelukkende som en Følge af Temperaturen; saalænge man imidlertid ikke kender mere til selve Hæmolysens Natur, end man gør i Øjeblikket, er det ret ørkesløst at diskutere Spørgsmaal af denne Art samt opstille Theorier til disses Besvarelse; saa meget kan imidlertid slaas fast, at de forskellige Temperaturer afgiver forskellige Betingelser for Hæmoglobinudløsningen ved Hjælp af Epeiralysinet, samt at der findes et Temperatur-optimum, hvor denne foregaar i størst Udstrækning.

g. Den optimale Brintionkoncentration for Epeiralysinets Virkning.

Man har længe vidst, at Vædskens Reaktion var af stor Betydning for Forløbet af forskellige biologiske Processer, som f. Eks. de enzymatiske. Naar Syrers og Basers Indflydelse undersøgte, gik man altid frem paa den Maade, at der til Forsøgs-vædskerne sattes bestemte Mængder Syre eller Base, idet man da regnede med Virkningen af hele den tilsatte Syre- eller Basemængde. Da der i de fleste fysiologiske Vædsker findes saavel base- som syrebindende Stoffer, er det klart, at denne Fremgangsmaade oftest maatte give vildledende Resultater. Det er derfor først, efter at man i selve Forsøgs-vædskerne direkte har maalt den herskende Brintionkoncentration, at man har faaet nøjere Indblik i denne Faktors Betydning for disse Processers Forløb.

Det er S. P. L. SØRENSEN (56, 60), der har Fortjenesten af foruden at have udarbejdet nøjagtige Metoder til Maaling af Brintionkoncentrationen tillige ved talrige Undersøgelser at have vist, hvilken betydelig Rolle denne Faktor spiller for de forskellige enzymatiske Spaltninger. I „Enzymstudier II“ (p. 17) antyder S. P. L. SØRENSEN, at Brintionkoncentrationen er en Faktor, hvormed der sikkert maa regnes ved alle biologiske Processer, og efter de Undersøgelser, der til Dato foreligger paa de forskelligste Omraader, kan der næppe være nogen Tvivl om Rigtigheden af denne Antydning.

MICHAELIS og SKWIRSKY (59) er de første, der har undersøgt Spørgsmaalet om Brintionkoncentrationens Betydning for Hæmolysen; disse Undersøgelser omfatter imidlertid kun Forholdene for den komplekse Hæmolyses Vedkommende. Forf. finder herfor et Brintionkoncentrationsoptimum ved $p_{H^+} = c. 7,22$, idet de anvender Fosfatblandinger som Stødpude; ved $p_{H^+} = c. 5,42$ er Hæmolysen ganske undertrykt.

Foranlediget af den store Betydning, som Kendskabet til disse Forhold har for alt Arbejde med Hæmolysiner, tog jeg for nogen Tid siden dette Spørgsmaal op og undersøgte Forholdene for en Række forskellige Hæmolysiners Vedkommende (61).

Idet jeg med Hensyn til den anvendte Teknik henviser til denne Publikation, skal jeg her anføre Resultaterne for Epeiralysinet. Forsøgene udførtes ved $37^{\circ} C.$

Forsøg med Kaninblodlegemer.

1000 cm³ 10% Blod + 45 cm³ $\frac{n}{10}$ HCl + 755 cm³ 0,9% NaCl-Opløsning = Bland. A.
Heraf uddrives Kulsyren.

Bland. No.	cm ³ Bland. A.	$\frac{n}{10}$ cm ³ NaOH	cm ³ 0,9% NaCl-Opløsn.	pH	Spontan Hæmolyse	0,0002 cm ³ ÷ spontan Epeiralysin	Hæmolyse
1	180	0	20	5,56	18	50	32
2	180	0,5	19,5	5,96	15	50	35
3	180	1,0	19	6,30	9	55	46
4	180	1,5	18,5	6,60	6	55	49
5	180	2,0	18	6,85	6	57	51
6	180	2,5	17,5	7,09	6	57	51
7	180	3,0	17	7,35	6	57	51
8	180	3,5	16,5	7,56	6	55	49
9	180	4,0	16	7,80	6	52	46
10	180	4,5	15,5	8,04	6	50	44
11	180	5,0	15	8,24	6	40	34
12	180	6,0	14	8,63	15	32	17

Forsøg med Okseblodlegemer.

1000 cm³ 10% Blod + 50 cm³ $\frac{n}{10}$ HCl + 750 cm³ 0,9% NaCl-Opløsning = Bland. A.
Heraf uddrives Kulsyren.

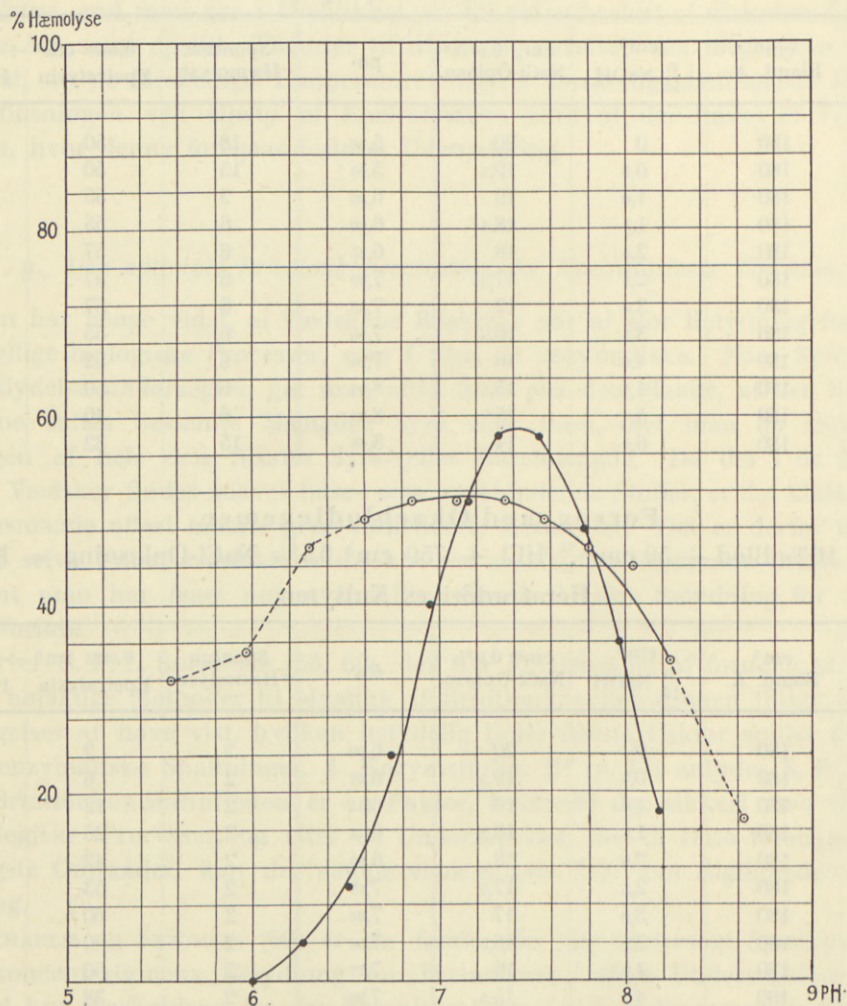
Bland. No.	cm ³ Bland. A.	$\frac{n}{10}$ cm ³ NaOH	cm ³ 0,9% NaCl-Opløsn.	pH	Spontan Hæmolyse	0,0035 cm ³ ÷ spontan Epeiralysin	Hæmolyse
1	180	0	20	6,00	2	2	0
2	180	0,5	19,5	6,27	2	6	4
3	180	1,0	19	6,51	2	12	10
4	180	1,5	18,5	6,74	2	26	24
5	180	2,0	18	6,96	2	42	40
6	180	2,5	17,5	7,15	2	53	51
7	180	3,0	17	7,32	2	60	58
8	180	3,5	16,5	7,54	2	60	58
9	180	4,0	16	7,77	2	50	48
10	180	4,5	15,5	7,96	2	38	36
11	180	5,0	15	8,17	2	20	18
12	180	6,0	14	8,61	20	8	—

Resultaterne er opført grafisk paa Kurve VIII.

Det fremgaar med stor Tydelighed af disse Forsøg, at der findes et godt udpræget Brintionkoncentrationsoptimum for Lysin-virkningen, hvilket for Kaninblodlegemernes Vedkommende ligger omkring p_H = 7,10 og for Okseblodlegemernes Vedkommende lidt længere henimod den alkaliske Side, omkring p_H = 7,40.

Det ses af disse Forsøg, at selv smaa Ændringer i Vædskernes Brintionkoncentration kan fremkalde store Forskydninger i Hæmolysinets Virkning, og det

vil derfor — ligesom ved enzymatiske Studier — ogsaa ved hæmolytiske Undersøgelser være nødvendigt at have sin Opmærksomhed henvendt paa Forsøgsvædskernes „Stødpudeevne“, der — hvis den er for ringe — maa forhøjes ved passende



Kurve VIII. Brintionkoncentrationens Betydning for Epeiralysinets Virkning.
• = Okseblodlegemer. ○ = Kaninblodlegemer.

Tilsætninger. I disse, ligesom i mine tidligere Forsøg, har jeg ladet Blodlegemerne beholde deres eget Serum som „Stødpude“, idet jeg har anvendt c. 3⁰/₁₀ heraf i Forsøgsblandingerne.

h. Andre Undersøgelser til Belysning af Epeiralysinets Natur.

Ved Arbejder med Hæmolysiner staar Spørgsmaalet om disses kemiske Natur naturligvis i første Række. Paa Grund af vor Tids manglende Kendskab til de

Stofgrupper Kemi, hvortil Toksiner, Enzymer, Hæmolysiner og dermed beslægtede Forbindelser hører, maa Spørgsmaal af denne Art imidlertid forblive saa godt som ubesvarede. Man har dog i Tidens Løb samlet en Del Erfaringer med Hensyn til de forskellige Hæmolysiners Egenskaber, og selv om disse selvsagt ikke giver Oplysninger om Stoffernes kemiske Konstitution o. l., kan man dog drage den almindelige Slutning, at nogle Hæmolysiner maa være af mere sammensat Natur end andre. De komplekse Hæmolysiner kan saaledes som almindelig bekendt spaltes i „Amboceptor“ og „Komplement“; ingen af disse Komponenter kan alene udøve nogen hæmolytisk Virkning, men ved at de sammenblandes faas igen den fulde oprindelige Virkning; medens „Amboceptoren“ ikke yderligere har ladet sig spalte, er det derimod lykkedes at dele „Komplementet“ i flere Fraktioner. De enkle Hæmolysiner, der i meget minder om Toksinerne, er (i hvert Fald tilsyneladende) mindre kompliceret byggede; foreløbig er det kun lykkedes at vise, at disse er i Besiddelse af to Egenskaber, nemlig foruden den antitoksinbindende og immuniserende, der betinger Bindingen til Antistoffer og Dannelsen af disse i den immuniserede Organisme, tillige den toksiske, der er Aarsag til den egentlige Giftvirkning (disse to Egenskaber benævnedes EHRLICH henholdsvis: den haptophore og toxophore Gruppe i Toksinmolekulet).

Komplekse Hæmolysiner findes meget udbredt i Dyreriget og kan kunstig fremstilles ad immunisatorisk Vej, men dannes efter de foreliggende lagttagelser ikke ved Bakteriers eller andre Mikroorganismers Vækst i deres Substrater. De enkle Hæmolysiner af toksinagtig Karakter forekommer ligeledes hos forskellige Dyr (og Planter) og produceres ofte af Bakterier og andre Mikroorganismer.

Begge Arter af Hæmolysiner kan optræde som Antigener, d. v. s. ved Injektioner i passende Dyrearter fremkalde Dannelsen af Antihæmolysiner. Det store Antal af hæmolytiske Stoffer, der ikke kan optræde som Antigener, og hvis kemiske Sammensætning er mere eller mindre kendt, har i denne Forbindelse naturligvis kun ringe Interesse.

Til hvilken af disse to Arter maa nu Epeiralysinet regnes?

Ved Opvarmning af de komplekse Hæmolysiner en kort Tid ($\frac{1}{2}$ Time) til 56° C. destrueres „Komplementet“, medens „Amboceptoren“ bibeholdes; ved til denne igen at sætte frisk „Komplement“, der forekommer normalt i de fleste Dyrs Blodserum og i særlig stor Mængde i Marsvineserum, faar man atter den fulde oprindelige Virkning tilbage.

De fleste af de i dette Kapitel meddelte Forsøg er udført med Edderkopperserum, udvundet paa den tidligere beskrevne Maade, en Del dog med Ekstrakt A (af hele Edderkopper); det viste sig imidlertid, at $\frac{1}{2}$ eller 1 Times Opvarmning til 56° C. ikke havde nogen Nedsættelse af Serums hæmolytiske Virkning til Følge. Først ved Opvarmning til c. 65° C. ophævedes denne; dette inaktiverede Serum lod sig imidlertid ikke aktivere ved Tilsættelse af Marsvineserum; da det imidlertid kunde tænkes, at der i Serum af Marsvin, der zoologisk set staar langt fra Edderkopperne, ikke fandtes et passende Komplement, forsøgte jeg Krebseserum, men heller ikke hermed kom nogen Aktivering i Stand.

EHRlich & MORGENROTH (62) har til Adskillelse af Amboceptor og Komplement angivet en saakaldt Kuldeadskillelsmethode, der baseres paa den Kendsgerning, at Amboceptoren lader sig absorbere af røde Blodlegemer i Modsætning til Komplementet, der forbliver frit i Vædsken; for at forhindre Hæmolyse under Absorptions-tiden udføres Forsøget ved 0° C.

0,05 cm³ Edderkoppeserum blandes ved denne Temperatur med 10 cm³ 1 1/2 Kaninblod (0,05 cm³ Serum kan ved 37° C. netop bringe denne Blodlegememængde i Opløsning) og efter 5 Min. Henstand centrifugeres hurtig. Vædsken frahældes, Blodlegerne opslemmes i 10 cm³ afkølet fysiologisk Klorнатriumopløsning, og Blandingen deles i to Dele; til den ene sættes 0,3 cm³ Marsvineserum og begge anbringes i Thermostat ved 37° C. I begge Tilfælde kom der total Hæmolyse i Løbet af c. 10—15 Minutter.

Man har ogsaa paa anden Maade forsøgt at adskille de to Komponenter. Ifølge Undersøgelser, bl. a. af v. EISLER (63) og HEKTOEN & RÜDIGER (64), absorberes „Amboceptoren“ af Blodlegerne, opslemmede i en hypertonsk Saltopløsning, men ikke Komplementet. Forøgelsen af Saltmængden forhindrer Hæmolysen. En forhøjet Saltkoncentration ophæver ligeledes Epeiralysinets Virkning, men heller ikke paa denne Maade lykkedes det at spalte Epeiralysinet i en „Amboceptor“ og et „Komplement“, og der er saaledes ifølge disse Forsøg ingen Grund til at antage, at dette Hæmolysin er af kompleks Natur i denne Forstand.

Der skal dog her omtales nogle Undersøgelser af R. LEVY (65), hvoraf det fremgaar, at et Ekstrakt af Epeira lader sig fuldstændigt inaktivere ved 8 Timers Opvarmning til 62° C. (en Angivelse, der passer udmærket med mine Destruktionsforsøg ved Opvarmning); LEVY finder, at et saadant inaktiveret Ekstrakt ikke lader sig reaktivere af forskellige Sera, men derimod af et inaktiveret Ekstrakt af Æggene af en anden Epeiraart, hvorimod Ekstrakter af Æg af andre Familier ikke har denne Evne. Ved Opvarmning i længere Tid eller til en højere Temperatur, lader Ekstrakterne sig vanskeligere aktivere. Endelig kan et inaktiveret Ekstrakt af Epeira-Æg aktiveres af et lignende frisk Udtræk, der er saa fortyndet, at det ikke i sig selv er virksomt. Af disse Forsøg slutter LEVY, at Epeiralysinet (i Modsætning til SACHS' Anskuelse) ikke er et enkelt, men et sammensat Hæmolysin.

Denne Publikation kom mig desværre saa sent i Hænde, at jeg ikke fik Lejlighed til selv at undersøge disse interessante Forhold.

Til Trods for at disse Undersøgelser kan tyde paa en vis Lighed med de komplekse Hæmolysiner, skal jeg dog anføre de Resultater, jeg er kommen til ved at betragte Lysinet som hørende til de enkle Hæmolysiners Gruppe; i disse lader sig som omtalt paavise en toksisk og en antitoksinbindende-immuniserende Egenskab.

Af de to Egenskaber er den toksiske den mest labile, og det lader sig gøre paa forskellig Maade at gøre denne uvirksom, hvorefter den tilbageblivende antitoksinbindende-immuniserende kan paavises ved sin Evne til at binde det specifikke Antilysin eller ved sin Evne til at fremkalde Dannelsen af Antilysin ved Injek-

tion i passende Forsøgsdyr; saadanne giftfri Forbindelser benævnes af EHRlich Toxoider.

De første Forsøg gik ud paa at destruere den toksiske Egenskab ved Hjælp af Syrer og Alkalier:

Bl. I. 4 cm^3 Ekstr. A + $0,2 \text{ cm}^3 \frac{n}{1} \text{ HCl}$ + $15,8 \text{ cm}^3$ $0,9\%$ holdig NaCl-Opl. (1^{h} ved 37°) + $0,2 \text{ cm}^3 \frac{n}{1} \text{ NaOH}$ + $19,8 \text{ cm}^3$ $0,9\%$ holdig NaCl-Opl.
(lille Bundfald).

Bl. II. 4 cm^3 Ekstr. A + $0,4 \text{ cm}^3 \frac{n}{1} \text{ NaOH}$ + $15,6 \text{ cm}^3$ $0,9\%$ holdig NaCl-Opl. (1^{h} ved 37°) + $0,4 \text{ cm}^3 \frac{n}{1} \text{ HCl}$ + $19,6 \text{ cm}^3$ $0,9\%$ holdig NaCl-Opl.
(stort Bundfald).

Bl. III. 4 cm^3 Ekstr. A + 16 cm^3 $0,9\%$ holdig NaCl-Opl. (1^{h} ved 37°) + 20 cm^3 NaCl-Opl.
(intet Bundfald).

Blanding I og II var ganske uvirksomme paa Kaninblodlegemer, medens af Blanding III $0,015 \text{ cm}^3$ gav total Hæmolyse.

For at undersøge om Blanding I og II formaaede at binde Antilysin fortsattes saaledes:

A. $0,5 \text{ cm}^3$ Antilysin ¹⁾	+ $9,5 \text{ cm}^3$ NaCl-Opl.	}	½ Time ved Stuetemperatur.
B. $0,5 \text{ cm}^3$	— + $5,0 \text{ Bl. I}$ + $4,5 \text{ cm}^3$ NaCl-Opl.		
C. $0,5 \text{ cm}^3$	— + $5,0 \text{ Bl. II}$ + $4,5 \text{ cm}^3$ NaCl-Opl.		

Disse tre Blandingers Indhold af virksomt Antilysin prøvedes paa følgende Maade: i hvert Glas $0,001 \text{ cm}^3$ Ekstr. A + de anførte Mængder af vedkommende Blanding + NaCl-Opl. til 1 cm^3 ($\frac{1}{2}$ Time ved Stuetemperatur) + 1 cm^3 2% Kaninblodlegemer.

cm ³ af Bland- ing A, B & C	A	B	C	cm ³ af Bland- ing A, B & C	A	B	C
0,8	0	0	0	0,2	0	25	100
0,65	0	0	0	0,17	0	40	100
0,6	0	0	15	0,13	0	80	100
0,5	0	0	35	0,1	8	100	100
0,4	0	0	50	0,08	18	100	100
0,3	0	0	90	0,065	40	100	100
0,25	0	10	100				

Det viser sig saaledes, at medens af Bland. A $0,13 \text{ cm}^3$ fuldstændig ophæver Virkningen af den tilføjede Lysinmenge, kræves hertil af Bland. B $0,3 \text{ cm}^3$ og af Bland. C $0,65 \text{ cm}^3$; det synes altsaa, som om det med Syre eller Alkali inaktiverede Hæmolysin endnu formaar at binde Antilysin.

Desuden foretoges Immuniseringsforsøg med de 3 Blandinger, idet der i Kaninerne I, II og III til de anførte Tider injiceredes subkutant følgende Mængder af henholdsvis Blanding I, II og III.

¹ Serum fra Ged No. 138. Prøve No. 23.

Dato	Cm ³ Bland.	Dato	Cm ³ Bland.
30/12 11	0,1	10/1 12	2,0
2/1 12	0,2	12/1	3,0
4/1	0,5	15/1	5,0
6/1	0,7	18/1	5,0
8/1	1,0		

Ved Undersøgelsen paa sædvanlig Maade viste det sig, at der hos alle tre Kaniner var produceret Antilysin og i følgende Mængder (se tidligere Immuniseringsforsøg):

	Kanin I	Kanin II	Kanin III
Blodprøve 30/12 11	< 2,0	< 2,0	4
— 10/1 12	< 2,0	1,67	6,7
— 15/1	< 2,0	40	364
— 18/1	3,3	250	417
— 22/1	11,8	286	333
— 26/1	10	167	222

Hos Kanin I var Antilysinindannelsen ikke særlig stor; dette Dyr var behandlet med det med Saltsyre inaktiverede Epeiralysin, og det er ikke uden Interesse at lægge Mærke til, at ogsaa den antilysinbindende Evne var betydelig mindre i det med Saltsyre end i det med Natronhydrat inaktiverede Lysin.

Ved de næste Forsøg ophævedes den toksiske Egenskab ved Opvarmning. Hæmolytisk Edderkoppeserum fortyndes med 0,9% holdig Klornatriumopløsning 1 + 9 og inaktiveres ved Ophedning til 65° C. i 40 Minutter. For at undersøge, om dette inaktiverede Lysin endnu havde toksinbindende Egenskaber, foretoges følgende Forsøg:

Som Antilysin anvendtes Serumprøve No. 23 fra Ged No. 138 (se p. 365), hvoraf 0,013 cm³ netop ophævede Virkningen af 0,01 cm³ af Hæmolysinet.

Antilysin	Inaktiveret Lysin 1 + 9	NaCl-Opløsning	Ikke inaktiveret Lysin 1 + 9	2% Kaninblod	0% Hæmolyse
0,02	0,5	0,38	0,1	1,0	0
0,017	0,5	0,383	0,1	1,0	0
0,013	0,5	0,387	0,1	1,0	0
0,01	0,5	0,39	0,1	1,0	0
0,007	0,5	0,393	0,1	1,0	0
0,005	0,5	0,395	0,1	1,0	0
0,004	0,5	0,396	0,1	1,0	0

Blandingerne af Antilysin og inaktiveret Lysin henstod 10 Min. ved 37° C. før Tilføjesen af det ikke inaktiverede Lysin; efter 10 Min. yderligere Henstand ved 37° C. tilsattes Kaninblod. Følgende Kontrollforsøg udførtes samtidig:

Antilysin	Ikke inaktiveret Lysin 1 + 9	NaCl-Opløsning	2 % Kaninblod	% Hæmolyse
0,02	0,1	0,88	1,0	0
0,017	0,1	0,883	1,0	0
0,013	0,1	0,887	1,0	0
0,01	0,1	0,89	1,0	20
0,007	0,1	0,893	1,0	50
0,005	0,1	0,895	1,0	80
0,004	0,1	0,896	1,0	100

Blandingerne af Antilysin og Lysin henstod 10 Min. ved 37° C. forinden Blodtilsætningen.

Dette Forsøgs Udfald var ret overraskende, idet det viser, at det ved Opvarmning inaktiverede Lysin (Edderkoppeserum) i en ret fremtrædende Grad er i Stand til at ophæve Virkningen af Epeiralysin; som en Følge heraf lader en eventuel antitoksinbindende Evne sig naturligvis ikke paavise ad denne Vej.

Forsøget gentoges flere Gange og med samme Resultat; Forsøg med Ekstrakt A af hele Edderkopper viste samme Forhold, om end i betydelig ringere Udstrækning.

Uden iøvrigt at drage nogen direkte Sammenligning skal jeg dog i denne Forbindelse minde om SMIRNOWS (66) ret upaaagtede Undersøgelser, hvorved han mener ad elektrisk Vej at have omdannet Toksiner til de tilsvarende Antitoksiner.

Det dannede Antilysin synes tillige at være i Besiddelse af en vis Specificitet; det viste sig saaledes ved videre Forsøg, at minimale Mængder Vibriolysin og Staphylolysin ikke i mindste Maade neutraliseredes af det inaktiverede Edderkoppeserum.

For at undersøge, hvilken Betydning Opvarmningstemperaturen spiller for Fremkomsten af dette Fænomen, udførtes følgende Forsøg:

Edderk.-Serum (1 + 9)	opvarmedes	40 Min.	til 65° C.	—	svagt opalescerende.
—	—	—	5 —	- 75° C.	— stærkere Opalescens, begyndende Udfældning.
—	—	—	5 —	- 80° C.	— stærk Udfældning.
—	—	—	5 —	- 100° C.	—

Blandingernes lysinbindende Evne undersøgtes paa sædvanlig Maade:

0,01 cm³ Edd. Serum (Lysin) + de anførte Mængder inaktiveret Lysin + NaCl-Opl. til 1 cm³; efter 10 Min. ved 37° C. 1 cm³ 2% Kaninblod. (Tallene angiver % Hæmolyse).

Inaktiveret Lysin	65° C.	75° C.	80° C.	100° C.
0,3	0	12	100	100
0,2	0	30	100	100
0,1	0	60	100	100
0,07	0	90	100	100
0,05	40	100	100	100
0,04	80	100	100	100
0,03	100	100	100	100

Det viser sig saaledes, at det inaktiverede Lysins lysinbindende Evne atter forsvinder ved videre Opvarmning, samt at denne Evne forsvinder ved de samme Temperaturer, hvorved de specifikke Immunanti-lysiner og -Antitoksiner destrueres.

At give en fyldestgørende Forklaring paa disse Iagttagelser er i Øjeblikket næppe muligt, men blandt de forskellige Forklaringsmuligheder kan man tænke sig, at det drejer sig om Adsorptionsfænomener, der optræder ved den begyndende Koagulation af Æggehvide-stofferne og bliver mere og mere udtalt med den fremadskridende Koagulation for atter at aftage, naar denne efterhaanden bliver mere fuldstændig, og Vædskenes kolloidale Karakter bliver mindre.

Man kan vel ogsaa forestille sig andre og ganske forskelligartede Forklaringsmuligheder, men uden Støtte af yderligere Undersøgelser har saadanne naturligvis kun ringe Værd. Forsøgene kræver ret store Mængder af det ingenlunde let tilgængelige Materiale, og det er foreløbig ikke lykkedes mig at faa disse Undersøgelser fortsatte. Det er vel ikke udelukket, at Fænomenet lader sig reproducere med andre Hæmolysiner af lignende Natur (f. Eks. Aaleserum), hvilke man kan faa i tilstrækkelig Mængde, og det er ikke usandsynligt, at fortsatte Undersøgelser vil kunne give interessante Oplysninger bl. a. om Forholdet mellem Toksiner og Antitoksiner i Almindelighed.

Som i et tidligere Kapitel omtalt, er Edderkoppernes Indhold af de forskellige Gifte, bl. a. Hæmolysinet, i høj Grad afhængigt af Aarstiden, idet dette Stof slet ikke forekommer i Sommermaanederne, men først optræder i Løbet af Efteraaret samtidig med Ægdannelsen; ifølge det foregaaende kunde man derfor tænke sig, at den toksiske Egenskab manglede i Sommermaanederne, medens den antitoxinbindende-immuniserende var tilstede til alle Aarstider. For at undersøge dette Forhold har jeg af Edderkopper, indsamlede den ²¹/₈ 1912, tilberedt et Ekstrakt paa sædvanlig Maade med Klornatriumopløsning og med dette paa Kaninblodlegemer fuldstændig uvirksomme Ekstrakt forsøgt at immunisere en Kanin.

Ekstraktet tilberedtes ved at ekstrahere 1 g Edderkop med 9 cm³ 0,9% holdig NaCl-Opløsning, og Behandlingen (subkutan Injektion) af Kaninen var følgende:

Dato	Vægt	Cm ³ Ekstrakt	Dato	Vægt	Cm ³ Ekstrakt
21/8	2750 g	0,05	11/9	2950 g	1,0
23/8		0,1	17/9		1,5
26/8		0,2	21/9		1,5
28/8		0,3	26/9		1,5
31/8		0,4	1/10		2,0
2/9	0,5	7/10	4,0		
4/9	0,7	17/10	5,0		
7/9		1,0			

Blodprøvernes Serum undersøgt paa sædvanlig Maade for Indhold af Antilysin, og de i Tabellerne anførte Tal angiver Antal Antilysinenheder pr. cm³ Serum.

Blodprøve fra	Antilysinenheder pr. cm ³ Serum	Blodprøve fra	Antilysinenheder pr. cm ³ Serum
21/8	< 2,0	26/9	5,5
26/8	< 2,0	1/10	6,6
31/8	< 2,0	17/10	8,4
4/9	< 2,0	21/10	10,0
11/9	3,3	27/10	16,7
17/9	5,0		

Det lykkedes saaledes at fremkalde Antilysindannelse ved Behandling af Kaninen med et fuldstændig uvirksomt Ekstrakt, og dette, sammen med de tidligere Iagttagelser, giver saaledes Anledning til at antage Tilstedeværelsen af to forskellige Egenskaber hos Epeiralysinet, en toksisk og en antitoksinbindende-immuniserende, hvilket sætter denne Gift i Klasse med de saakaldte ægte Toksiner. Det blev ikke undersøgt, om disse atoksiske Ekstrakter var i Besiddelse af antilysinbindende Evne.

Efter alt hvad der indtil nu foreligger oplyst, maa man imidlertid betragte Epeiralysinet som om ikke værende af proteinstofagtig Karakter saa dog i hvert Fald nøje knyttet til Proteinstoffer, og dette stod allerede klart for KOBERT (2), der betegnede Giften som en Toksinprotein, hvormed jo kun betegnes et giftigt Æggehvidestof af toksinagtig Karakter. Om Giften selv er et Proteinstof eller mulig kun hæfter ved et saadant, er vanskeligt at afgøre; hidtil har alle Forsøg paa at befri det for Proteinstoffer været forgæves.

For at undersøge til hvilken Proteinstofgruppe Giften er knyttet, er følgende Forsøg udført:

27 g Edderkopper ekstraheredes med 270 cm³ 0,9% holdig NaCl-Opløsning og filtreredes; Filtratet havde en Brintionkoncentration $p_{H^+} = 5,91$.

Til 200 cm³ Filtrat sattes 86 cm³ mættet Opløsning af Ammoniumsulfat, men herved fremkom selv ved Henstand ingen Fældning; Opløsningen er c. $\frac{1}{3}$ mættet med Ammoniumsulfat, og Euglobuliner forekommer saaledes ikke¹; der tilsattes yderligere 114 cm³ af den mættede Opløsning, og herved fremkom en ret betydelig Fældning; da Opløsningen nu var $\frac{1}{2}$ mættet, var det Pseudoglobulinerne der herved udfældedes. Bundfaldet frafiltreredes, og Filtratet mættedes med (NH₄)₂ SO₄ i Substans, hvorved Albuminerne fældedes. Saavel Pseudoglobulinerne som Albuminerne pressedes svagt imellem Filtrerpapir og anbragtes derpaa c. 2 Døgn i smaa Pergamentsdialysatorer i rindende Vand; efter denne Tid var langt den største Del Ammoniumsulfat gaaet bort, men Vædsken gav endnu en kraftig Reaktion for Svovlsyre. Hver Dialysators Indhold fortyndedes med fysiologisk Kloratriumopløsning op til 200 cm³, og i disse Opløsninger bestemtes Proteinmængden efter den sædvanlige vægtanalytiske Methode samt Indholdet af Epeiralyisin. Analyserne gav følgende Resultat:

Ekstraktet før Behandlingen indeholdt:	0,26 %	Proteinstof
Globulinfraktionen	—	0,17 %
og Albuminfraktionen	—	0,09 %

Af Edderkoppens opløselige Proteinstoffer er saaledes c. 66% Globuliner og c. 34% Albuminer.

Ekstraktet før Behandlingen indeholdt c. 14000 Lysinenheder i 1 cm ³				
Globulinfraktionen	—	c. 2000	—	—
Albuminfraktionen	—	c. 7000	—	—

og en ret betydelig Hæmolysinmængde er saaledes tabt under Processen.

Det fremgaar dog af Forsøget, at Epeiralyisinet fortrinsvis er knyttet til Albuminerne, forudsat naturligvis, at man ikke vil skrive hele Tabet paa Globulinernes Konto, thi i saa Fald bliver Fordelingen lige imellem de to Proteinstofgrupper.

Det er ved en stor Mængde Undersøgelser vist, at Bindingen imellem et Toksin og dets Antitoxin ikke forløber pludselig, men med en Hastighed, der bl. a. er afhængig af Temperaturen og Koncentrationsforholdene; som oftest er en saadan Reaktion først afsluttet efter 1—2 Timers Forløb ved 37° C., et Forhold, der er taget i Betragtning ved alle Forsøg over Bindingen imellem Toksiner og Antitoksiner (f. Eks. ARRHENIUS & MADSEN for Difteritoxin-Antitoxin og Tetanolysin-Antilyisin, MADSEN & WALBUM for Ricin-Antiricin, Løbe-Antiløbe, MADSEN & NOGUCHI for Slangegifte-Modgifte, Saponin-Cholesterin, MADSEN for Botulismustoxin-Antitoxin o. m. a.)

I den senere Tid mener imidlertid M. ARTHUS & B. STAWSKA (67) at have vist, at Forbindelsen imellem Cobragift, Giften af *Lachesis lanceolatus* og *Crotalus terrificus* og de tilsvarende Antisera indtræder øjeblikkelig, og mener, at Reaktionen i denne Henseende minder mere om Reaktionen mellem en Syre og en Base end om de sædvanlige Toksin-Antitoxinreaktioner.

Bindingsforholdet imellem Epeiralyisin og Antilyisin (Ged) har jeg undersøgt ved 18° C.; til Serier af Reagensglas, der hver indeholdt 0,001 cm³ Ekstrakt A, sattes for-

¹ Der er anvendt de for de i varmblodige Dyr forekommende Æggehvide-stoffer fundne og almindelig anerkendte Fældningsgrænser; hvorvidt disse Fældningsgrænser kan anvendes paa Proteinstoffer af den omtalte Oprindelse, ved jeg ikke; det kan først besvares efter omfattende Undersøgelser.

skellige Mængder Antilysin, og efter Udløbet af de forskellige Reaktionstider Blodlegemesuspension; efter 2 Timers Ophold ved 37° C. og om Natten i Iskælder aflæstes Resultatet som sædvanlig. De i Tabellen anførte Tal angiver de Mængder Antilysin i Serieerne, der netop svarede til en Hæmolyse paa 25 %.

I hvert Glas afpipetteredes 0,001 cm³ Ekstr. A (Lysin) + de anførte Antilysinmængder + NaCl-Opløsning til 1 cm³, og efter de anførte Tider tilsattes 1 cm³ 2% Kaninblod.

Cm ³ Antilysin	Tid i Minutter				
	0—1	5	10	30	60
0,02	—	—	—	—	—
0,017	—	—	—	—	—
0,013	— 0	—	—	—	—
0,01	—	—	—	—	—
0,008	—	— 0	—	—	—
0,0065	—	—	— 0	—	—
0,005	—	—	—	— 0	— 0
0,004	—	—	—	—	—

De med 0 mærkede Doser svarede til en Hæmolyse paa 25%.

Det fremgaar saaledes heraf, at Bindingen imellem Epeiralysin og Antilysin ikke foregaar pludselig men gradvis, samt at Reaktionen først er afsluttet efter c. 1 Times Forløb ved 18° C.

Det forudsættes ved denne Forsøgsanordning, at Reaktionen imellem Lysin og Antilysin standses i det Øjeblik, Blodlegemerne tilsættes; dette er imidlertid næppe helt Tilfældet, thi der opstaar sandsynligvis en Konkurrence imellem Antilysinet og Blodlegemerne; Blodlegemernes Evne til at absorbere Lysinet er imidlertid meget stor, og denne Slags Reaktionen foregaar i Almindelighed ret hurtig, særlig — som i dette Tilfælde — hvor Mængden af Blodlegemer er meget stor i Forhold til

Mængden af Lysin. Af denne Grund har jeg ikke fundet det betænkeligt kort Tid efter Blodlegemetilsætningen at opvarme Blandingerne fra 18°—37° C. og lade Hæmolysen foregaa ved denne Temperatur; ved denne højere Temperatur foregaar en Binding imellem et Lysin og dets Antilysin naturligvis med større Hastighed, men dette gælder rimeligvis i ikke ringere Grad Reaktionen mellem Lysinet og Blodlegemerne. Ved nøjagtigere Undersøgelser over saadanne Bindingsforhold er det selvsagt af største Nødvendighed at tage disse Forhold i Betragtning.

KOBERT (2) anvendte meget Arbejde og mange af sine kostbare Edderkopper (tauriske Karakurter) for at fremstille Epeiragiften i en noget renere Form end den, hvori den forelaa i de vandige Ekstrakter af de hele Dyr, men uden at opnaa noget

Reaktionstiden mellem Toksin og Antitoksin i Min.	
0—1	0,013
5	0,0075
10	0,0065
30	0,0053
60	0,005

Resultat paa Grund af Giftens overordentlig store Følsomhed overfor de forskellige Manipulationer. Ved at behandle Edderkopperne eller Ekstrakter deraf med absolut Alkohol ødelagdes Giften saaledes fuldstændig, ligesom alle de anvendte almindelige Æggehvidefældningsmidler (deriblandt Blysalte) foraarsagede en saa enorm Svækkelse, at Forsøgene maatte opgives.

Forsøg paa ved Fordøjelse med Pepsin at fjerne ledsagende Æggehvidestoffer førte ikke til noget Resultat, da Forsøgene ikke lod sig sterilt gennemføre, og af samme Grund mislykkedes Diffusionsforsøg. KOBERT har ogsaa udført lignende Forsøg med Giften i Korsedderkopper og fandt, at denne er noget mindre følsom for de forskellige fysiske og kemiske Indgreb end Karakurtegiften. Det lykkedes saaledes ved meget stærk Fortynding med Vand af et med fysiologisk Klornatriumopløsning fremstillet Ekstrakt at udskille og udvadske et Globulin, der imidlertid viste sig ganske uvirksomt; af det virksomme Filtrat kunde K. ved hurtigt Arbejde ved Hjælp af Ferrocyankalium og Eddikesyre samt ved delvis Mætning med Natriumklorid og Udfældning med Eddikesyre faa et Bundfald, der — efter hurtigt at være bragt i Opløsning — endnu var stærkt giftigt for Katte.

Uden at have anvendt megen Tid eller meget Arbejde paa at befri Edderkoppegiften fra de sikkert talrige andre Stoffer, der tillige findes i Ekstrakterne af de hele Dyr eller Dele deraf, kan jeg dog fuldtud bekræfte KOBERTS Udtalelser om Epeiragiftens store Følsomhed for de forskellige kemiske Indgreb. Giftens Forhold overfor høje og lave Temperaturer, Syrer og Alkalier samt Neutralsalte har andetsteds i denne Afhandling været Genstand for udførlig Behandling. Den destrueres hurtig af Opløsninger af Kaliumpermanganat og Jod, ligeledes men langsommere af Brintoverilte. Efter 4 Døgn's Ophold i en lille Pergamentsdialysator ved c. 2° C. (Ekstrakt A) kunde i Vandet udenfor ikke paavises Epeiratoksin, -lysin eller -trypsin, medens Vædsken i Dialysatoren havde beholdt sin oprindelige Styrke.

Ved Forsøg viste det sig, at Epeiralysinet ikke er opløseligt i Methyl- eller Æthylalkohol, Acetone, Benzin eller Chloroform; ved at overføre disse Ekstrakter paa Vand faas mælkeagtig udseende Lipoidemulsioner, der ofte er i Besiddelse af hæmolytisk Evne, men da denne Egenskab ikke forringes ved Kogning og ikke heller ophæves ved Tilføjelse af det specifikke Epeiraantilysin, har den næppe noget at gøre med det egentlige Epeiralysin. Saadanne hæmolytiske Lipoider lader sig ofte ekstrahere af Edderkopper paa Aarstider, hvor det specifikke Epeiralysin ikke forekommer, og er vel af lignende Natur som de hæmolytiske Organlipoider, der paa lignende Maade lader sig udtrække af forskellige andre dyriske Væv og Organer. Methylalkohol synes at være et særlig godt Ekstraktionsmiddel for disse Lipoider.

III. Epeiratrypsinet.

Ved en Række forskelligartede Arbejder findes nu og da mere eller mindre sparsomme Meddelelser om Tilstedeværelsen af Proteaser hos Edderkopper (PH. BERTKAU (16), PLATEAU (18), A. B. GRIFFITHS & A. JOHNSTONE (17) R. KOBERT (19)).

De hidtil foreliggende Undersøgelser har imidlertid kun haft til Formaal at paavise Tilstedeværelsen af disse Enzymer, saa om selve Enzymerne og deres Egenskaber ved man overmaade lidt, vel egentlig kun, at de er af tryptisk Natur og saaledes virker bedst i alkalisk, svagere i neutral og slet ikke i sur Vædske.

Som først vist af PLATEAU og senere af BERTEAU synes Leveren hos Edderkopperne at være særlig rig paa proteolytiske Enzymer.

Ved de Undersøgelser, jeg har foretaget med Epeiratrypsinet, har jeg som Maalemetode anvendt den velkendte Gelatinesmeltningsmetode, der oprindeligt er foreslaaet af FERMI (25) og senere i en noget ændret Skikkelse anvendt af MADSEN & WALBUM (26) til en stor Række kun delvis publicerede Forsøg. I den seneste Tid er Metoden kritisk bearbejdet af PALITZSCH & WALBUM (27). Til Forsøgene anvendtes en 7% holdig alkalisk Thymolgelatine, hvortil der for at fastlægge Forsøgs-vædskens Brintionkoncentration som Stødpude var sat 1,55% Borsyre. Vi anbefaler at opbevare neutrale Gelatineopløsninger som Stamopløsninger; til Forsøgene fremstilledes heraf ved Fortynding og Tilføjelse af Borsyre de egentlige til Forsøgene bestemte Blandinger, hvortil yderligere sattes en forud ved Forsøg fastsat Mængde NaOH-Opløsning, saaledes at Opløsningens Brintionkoncentration blev $p_H = c. 9,5$, hvilket ifølge P. & W. ligger meget nær ved den optimale Brintionkoncentration for Gelatinens Spaltning med Trypsin ved 37° C. Naar intet andet er anført, er der anvendt 1 cm³ vandig Opløsning af de virksomme Stoffer, hvortil er sat 1 cm³ Gelatineopløsning; efter Sammenblanding 2 Timers Henstand i Vandbad ved 37° C. og Aflæsning næste Dag efter Henstand Natten over i Iskælder.

a. Hvor i Edderkopperne findes Epeiratrypsinet og forekommer det til alle Aarstider?

Som tidligere i denne Afhandling omtalt (p. 339) indeholder Edderkoppespyt et trypsinlignende Enzym, der bl. a. finder Anvendelse til Fordøjelse af Byttet, hvilken (delvis) sker udenfor Fordøjelseskanaalen.

Ved videre Forsøg viste det sig, at Epeiratrypsinet tillige findes i Dyrenes Blodserum og i en saadan Mængde, at c. 0,10 cm³ er i Stand til netop at smelte 1 cm³ Gelatineopløsning under de ovenfor nævnte Forsøgsbetingelser.

Ifølge dette skulde man formode, at Enzymet fandtes udbredt overalt i Dyrets Legeme; i de ret talrige Forsøg, jeg til forskellige Tider har udført med Ekstrakter af de forskellige Legemsdele, har det imidlertid vist sig, at Ekstrakterne af Forkrop og Ben aldrig indeholdt paaviselige Enzymmængder, hvorimod Ekstrakterne af Bagkroppen som oftest var ret stærkt virksomme. PLATEAU (18) fandt heller ikke Fermenter i Edderkoppernes Kefalothorax. Ekstrakterne er tilberedt paa sædvanlig Maade i Forholdet 1—10; af Bagkrop-Ekstrakterne var som Regel 0,04—0,05 cm³ (undertiden dog kun 0,001—0,01 cm³) tilstrækkeligt til fuldstændig Smeltning af Gelatinen. Grunden til at Ekstrakterne af Forkrop og Ben viste sig uden Virkning, maa vel søges i den Kendsgerning, at disse Legemsdeles Blodmængde er forholdsvis ringe

i Sammenligning med Bagkroppens, thi i denne findes som bekendt Dyrets Hjerter og største Blodkar.

Ved at undersøge Trypsinvirkningen af Ekstrakter af de hele Dyr, indsamlede til forskellige Aarstider, viste det sig, at denne ikke kan siges at være knyttet til nogen bestemt Aarstid eller noget bestemt Udviklingstrin. I Ægklumperne samt hos de nyfødte Dyr har Epeiratrypsin (ofte endog i meget stor Mængde) konstant været tilstede; hos Dyrene i Sommermaanederne kan det nu og da paavises, og hos Dyrene i Efteraarsmaanederne, hvor Ægdannelsen er meget fremskreden, forekommer det oftest, men dog har jeg af og til iagttaget, at Ekstrakter af drægtige Hunner har været ganske uvirksomme. Ekstrakter af Hanner (16 Dyr undersøgte) har aldrig været i Besiddelse af gelatinesmeltende Evne. Da dette Enzym dog sandsynligvis maa antages at være af stor Betydning for Dyrene, da det blandt andet staar i Ernæringens Tjeneste, maa man formode, at der i Ekstrakterne enten kan optræde hæmmende Stoffer, eller at Enzymet kan forekomme i en uvirksom Modifikation (Trypsinogen); jeg har forsøgt at paavise Tilstedeværelsen af saadanne hæmmende Stoffer i Ekstrakter af Dyr, hvori Enzymet ikke lod sig paavise, men uden positivt Resultat. Jeg har dog den Opfattelse, at Epeiratrypsinet forekommer til alle Aarstider og paa alle Udviklingsstadier, hvilket jeg særlig støtter paa følgende Iagttagelse: En Dag i August Maaned 1912 indsamledes en Del Dyr, hvis Ekstrakter viste sig ganske uden proteolytisk Virkning; jeg indsamlede da nogle flere (c. 20) og knuste dem i en Mørtel til en Grød, efter at de var dræbte med Chloroform, og tilsatte yderligere nogle Draaber Chloroform; 0,5 g af Massen ekstraheredes med 5 cm³ 0,9% holdig Klornatriumopløsning, og dette Ekstrakt viste sig ganske uden Virkning paa Gelatineblandingen. Resten af de knuste Dyr anbragtes i Iskælder (2—3° C.) i 5 Døgn, hvorefter 0,5 g ekstraheredes med 5 cm³ Saltvand; af dette Ekstrakt smeltede nu 0,015 cm³ Gelatinemassen fuldstændig. Lignende Forsøg har jeg paa andre Aarstider udført med hele Dyr, dræbte med Chloroform; ved at lade disse hele Dyr henligge i Chloroformdamp ved Iskælder-temperatur hændte det, at enkelte undergik en Autoproteolyse, idet hele Bagkroppen (ikke Forkrop eller Ben) flød hen til en sejt Vædske (ikke Forraadnelse), og Ekstrakter heraf var meget stærkt virksomme; andre af Dyrene beholdt ganske deres oprindelige Udseende, selv ved maanedlang Henliggen, og Ekstrakter af disse var stadig ganske uvirksomme overfor Gelatine. Efter at PAWLOW og hans Elever havde vist, at det hos Pattedyrene naturligt forekommende uvirksomme Pankreastrypsinogen lader sig aktivere af den i Tyndtarmsaften tilstedeværende Enterokinase, har M. VERNON (68) senere godtgjort, at Enterokinasen ogsaa findes i Ekstrakter af selve Pankreas. Kinaser, der aktiverer Trypsinogen, er senere paaviste i Mælk (69), Lymfekirtler, Fibrin, Slangegift, samt i Svampe og Bakterier (70). Ifølge mine Undersøgelser minder Epeiratrypsinet i mange af dets Egenskaber om Pankreastrypsinet, og da Ekstrakterne af de hele Edderkopper undertiden er uvirksomme og undertiden meget stærkt virksomme, er det ikke usandsynligt, at Mængden af aktiverende Substans (saafremt en saadan findes) i Dyrene er stærkt svingende; som nævnt kan

man ogsaa formode, at der i vekslende Mængder kan findes Stoffer, der virker hæmmende paa eller endog ganske ophæver den eventuelle Kinases Virkning paa Trypsinogenet.

b. Kan Epeiratrypsinet optræde som Antigen?

Det er forlængst lykkedes ved Immunisering paa sædvanlig Maade at fremstille forskellige Antienzymer, men medens det for enkelte Enzymers Vedkommende ikke har voldt særlige Vanskeligheder, har det for andres Vedkommende ikke altid været let; et Eksempel herpaa er Antipepsin, der først fremstilledes af SACHS (71) ved Immunisering af Gæs, efter at Anvendelsen af alle vore almindelige Forsøgsdyr havde vist sig resultatløs. Særlige Vanskeligheder frembyder Fremstillingen af Antitrypsin. SAMUELY (72) anfører dog, at det i Blodserum naturligt forekommende Antitrypsin ifølge en Iagttagelse af ACHALME (73) kan bringes til at stige ved gentagne Injektioner af Trypsin.

Lignende Iagttagelser er gjorte af G. JOCHMAEN & A. KANTOROWICZ (74) og af v. BERGMANN & BAMBERG (75). Ved Behandling af Gæs med Pankreatin lykkedes det saavel LANDSTEINER (76) som v. EISLER (77) at fremstille Antitrypsin.

I Modsætning hertil erholdt BERGELL & SCHÜTZE (78) ingen Antitrypsindannelse ved Injektion af Pankreatin paa Geder.

A. CALMETTE (79) anfører, at det antitoksiske Serum af Heste, der er behandlede med opvarmet Slangegift, ikke neutraliserer det i Slangegiften forekommende proteolytiske Enzym, hvorimod Serum af Heste, der er immuniserede med den ikke opvarmede Gift, indeholder antiproteolytiske Stoffer.

For at faa Oplysning om, hvorledes Epeiratrypsinet forholdt sig i denne Henseende, har jeg undersøgt Blodprøverne fra Ged No. 138 og Vædderen, der — som tidligere under Epeiralysinet omtalt — begge igennem en længere Periode var blevne behandlede med Edderkoppeekstrakt. Undersøgelsen foretoges paa den Maade, at der i Serier af Glas afpipetteredes 0,02 cm³ af det tidligere omtalte Ekstrakt A (denne Mængde var netop tilstrækkelig til under de givne Forsøgsbetingelser at smelte den anvendte Gelatinemængde) og faldende Mængder af Serum fra Blodprøverne, samt saa meget fysiologisk Klornatriumopløsning, at Vædske-Rumfanget i hvert Glas udgjorde 1 cm³; efter Blanding og Henstand $\frac{1}{2}$ Time ved 37° tilsattes 1 cm³ Gelatineopløsning (af den beskrevne Sammensætning), hvorefter Blandingerne yderligere henstod 2 Timer ved 37°; de afkøledes i Iskælder og aflæstes næste Dag. Det viste sig ved disse Maalinger, at Gedeserum normalt indeholder betydelige Mængder Antitrypsin, idet den anførte Trypsinmængdes Virkning fuldstændig ophævedes af 0,01 cm³ Gedeserum¹. Den mindste Mængde af Serum fra disse Blodprøver, der ophævede det tilsatte Trypsins Virkning, var 0,007 cm³ (i Blodprøve No. 12, d. v. s. c. $\frac{1}{2}$ Maaned efter Immnniseringens Begyndelse); da Forskellen imellem denne Mængde og 0,01 cm³ er ringe og vel ligger indenfor Fejlgrænsen (og

¹ At forskellige Dyrs Blodserum indeholder Antitrypsin er iagttaget og studeret i stor Udstrækning særlig af kliniske Forskere.

indenfor de fysiologiske Svingninger), maa man i dette Tilfælde anse Dannelsen af et Antiepeiratrypsin for ret tvivlsom.

I Blodprøverne fra den immuniserede Vædder paavistes ligeledes en betydelig normalt forekommende Antitrypsinmængde som hos Ged No. 138. Her lykkedes det ikke at paavise den ringeste Forøgelse i Antitrypsinmængden under og efter Immuniseringen.

c. Høje og lave Temperaturers Indflydelse paa Epeiratrypsinets Sønderdeling.

BIERNACKI (80) angiver, at Pankreastrypsin i svagt alkalisk Opløsning allerede bliver uvirksomt ved Opvarmning til 50° C., i neutral endogsaa ved 45° C. HAIDENHAIN (81) finder, at det ved længere Tids Opvarmning til 35° C. taber i Virkning.

Rationelle Undersøgelser over Trypsinets Sønderdeling ved Opvarmning er udført af MADSEN & WALBUM (26); Forsøgene, der kun delvis er offentliggjorte, viser, at Sønderdelingen foregaar hurtig mellem c. 63° C. og 74° C., samt at disse Processer er monomolekulære. Paa det Tidspunkt, da disse Forsøg foretoges, raadede man ikke over sikre og gode Metoder til Maaling af Brintionkoncentrationen, hvorfor denne Faktors Indflydelse ved disse Undersøgelser ikke blev taget i Betragtning.

P. 368 er anført et Opvarmningsforsøg ved 66° C., hvorved det vises, at Destruktionsforholdene for Epeiratoksinet og for Epeiralysinet synes at være ganske de samme; i de til de anførte Tider udtagne Prøver er imidlertid tillige Epeiratrypsinmængden bestemt.

Til Forsøget anvendtes Ekstrakt A, der som tidligere omtalt indeholdt 2,17% Tørsubstans, 1,29% organisk Stof og Resten Klornatrium; 1 cm³ indeholdt 1,4 mg Kvælstof og Ekstraktets Brintionkoncentration ved 18° C. var p_H = 6,98.

Tiden i Minutter		Antal Enheder i 1 cm ³
0	0,01	100
2	0,085	11,7
5	0,35	2,9
10	> 1,0	< 1,0

Resultatet er opført paa Kurve III (stiplet Linie), idet Værdierne for Sammenligningens Skyld er omregnede efter Tiden 0 = 250 Enheder pr. cm³. Det fremgaar heraf, at Epeiratrypsinets Thermolabilitet er betydelig større end saavel Epeiratoksinet som Epeiralysinet.

Paa Grund af de ejendommelige Forhold, der gjorde sig gældende ved stærk Afkøling af Epeiralysinet, har jeg tillige undersøgt Epeiratrypsinets Skæbne ved Afkøling til ÷ 180° C.

De anvendte Ekstrakter var de samme (No. 2 og 3), der anvendtes til Epeiralysinforsøgene (p. 372), og Forsøgene gav følgende Resultat:

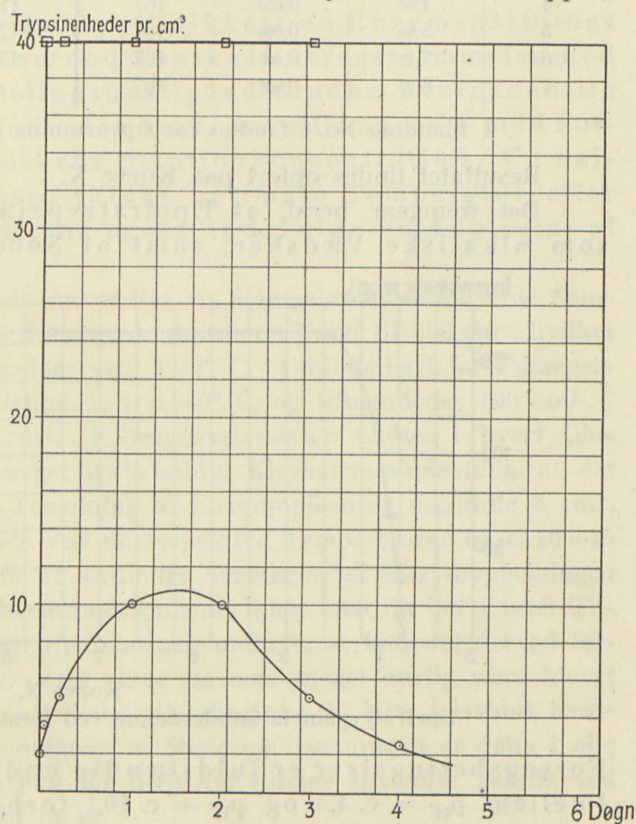
	Ekstrakt 2		Ekstrakt 3	
		Antal Enheder i 1 cm ³		Antal Enheder i 1 cm ³
Ikke afkølet til \div 180° C.	0,5	2	0,025	40
Afkølet 1 Time til \div 180° C.	0,3	3,3	0,025	40
— 5 — — —	0,2	5	0,025	40
— 1 Døgn — — —	0,1	10	0,025	40
— 2 — — —	0,1	10	0,025	40
— 3 — — —	0,2	5	0,025	40
— 4 — — —	0,4	2,5		
— 6 — — —	> 0,5	< 2		

Resultaterne findes opførte paa Kurve IX.

Ekstrakt No. 2 er et 20 Timer gammelt Ekstrakt af netop dræbte Edderkopper, medens Ekstrakt No. 3 er et frisk tilberedt Udtræk af Edderkopper, der har været opbevarede c. 1 Aar ved \div 16° C.

Det fremgaar af disse Forsøg, at den tryptiske Virkning af Ekstraktet af de gamle Edderkopper forblev uforandret under Afkølingen, hvilket ogsaa var Tilfældet for dette Ekstrakts Epeiralysinindhold; i det friske Ekstrakt af de nylig dræbte Edderkopper indtraadte derimod gennemgribende Ændringer, idet Virkningen tiltog indtil det femdobbelte ved Afkølingen, for dog efter 2 Døgns Ophold ved \div 180° igen at aftage; efter 6 Døgn var Ekstraktets Virkning mindre end før Afkølingens Begyndelse. Det er saaledes en ganske modsat Virkning for de to Egenskabers Vedkommende, idet Hæmolysinets Virkning aftager ved kortvarige Afkølinger, medens Trypsinets Virkning under de samme Forhold tiltager. Der skal tillige gøres opmærksom

paa, at medens Hæmolysinindholdet i Ekstrakt 3 var betydelig mindre end i Ekstrakt 2, var den tryptiske Virkning i Ekstrakt 3 meget stærkere end i Ekstrakt 2.



Kurve IX. Afkøling af Epeiratripsin til \div 180° C.
 ○ = Ekstrakt 2. □ = Ekstrakt 3.

d. Brintionkoncentrationens Indflydelse paa Epeiratrypsinets Sønderdeling.

Ligesom for Epeiralysinet tilstræbes det ved disse Undersøgelser kun at vise, ved hvilke Brintionkoncentrationer Epeiratrypsinet sønderdeles ved den anvendte Forsøgstemperatur (37° C.) og -Tid (2 Timer). Trypsinmaalingerne er udført i de samme Blandinger, hvori Hæmolysinmaalingerne foretoges, saa jeg kan med Hensyn til den anvendte Teknik i et og alt henviser til p. 376.

Maalingerne gav følgende Resultat:

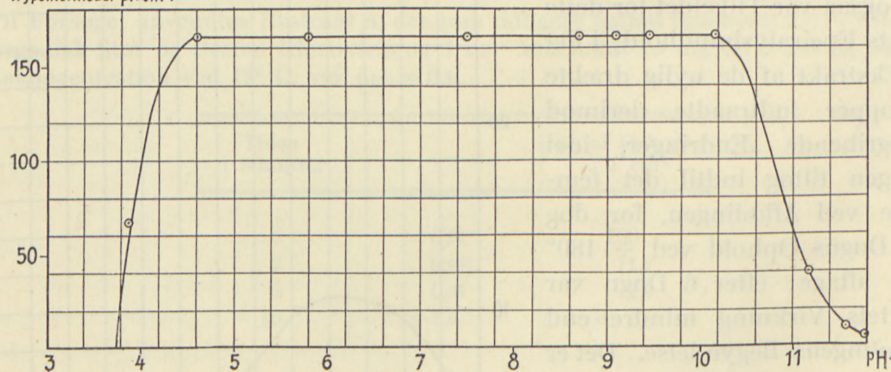
Blanding	p _H ved 37° C.		Antal Enheder i 1 cm ³	Blanding	p _H ved 37° C.		Antal Enheder i 1 cm ³
1	2,38	> 0,5	< 2	8	9,10	0,006	167
2	3,28	> 0,3	< 3,3	9	9,45	0,006	167
3	3,85	0,015	66,7	10	10,17	0,006	167
4	4,60	0,006	167	11	11,16	0,025	40
5	5,80	0,006	167	12	11,55	0,1	10
6	7,48	0,006	167	13	11,76	0,18	5,56
7	8,69	0,006	167				

I Blanding No. 6 fandtes før Opvarmning til 37° C. 167 Enheder i 1 cm³.

Resultatet findes opført paa Kurve X.

Det fremgaar heraf, at Epeiratrypsinet sønderdeles i saavel sure som alkaliske Vædsker, samt at Sønderdelingen under de nævnte

Trypsinenheder pr. cm³.



Kurve X.

Epeiratrypsinets Sønderdeling ved forskellig Brintionkoncentration.

Forsøgsbetingelser er fuldstændig under p_H = c. 3,8 og over p_H = c. 12,0. Imellem p_H = c. 4,6 og p_H = c. 10,1 forblev Epeiratrypsinets Virkning uforandret.

e. Den optimale Temperatur for Epeiratrypsinets Virkning.

ROBERTS (82) angiver, at Pankreastrypsinets Virkning stiger med Temperaturen indtil c. 60° C. og falder derpaa hurtigt for helt at ophøre ved 75—80° C., og Tryp-

sinets Optimaltemperatur synes saaledes at ligge noget højere end den for Enzymer almindelige, der efter OPPENHEIMER (83) sædvanligvis ligger imellem 35 og 50° C.

Det er imidlertid indlysende, at et Enzyms optimale Temperatur i høj Grad er afhængig af flere forskellige Faktorer, hvoraf i første Linie naturligvis Blandings Brintionkoncentration. Det er heller ikke usandsynligt, at Subtratets Art og Mængde kan have Indflydelse paa Temperaturoptimums Beliggenhed. Det vides saaledes (VERNON (84)), at Proteinstoffer og deres Spaltningprodukter i høj Grad virker beskyttende paa Destruktionen af Trypsin ved Opvarmning. Foruden Enzymkoncentration, Saltkoncentration o. s. v. spiller endelig Forsøgstiden en Rolle, idet Optimum med stigende Forsøgstid forskydes henimod 0°.

Om dette indbyrdes Forhold imellem Temperaturen, Brintionkoncentrationen og Tiden siger S. P. L. SØRENSEN i „Enzymstudier“ II, p. 134: „en Enzymspaltningens optimale Brintionkoncentration varierer — om end maaske indenfor nogenlunde snævre Grænser — med Forsøgstemperaturen og Forsøgstiden, og paa samme Maade vil sikkert en Enzymspaltningens Temperaturoptimum variere — om end maaske i Overensstemmelse med den for Enzymernes Sønderdelingshastighed fundne overordentlig store Temperaturkoefficient indenfor ret snævre Grænser — med Forsøgstiden og med Forsøgsvædskenes Brintionkoncentration. En nøjagtig Angivelse af en Enzymspaltningens optimale Temperatur eller Brintionkoncentration maa derfor ogsaa indeholde en Angivelse af Forsøgsbetingelserne“.

Til Forsøgene med Epeiratrypsin anvendtes en Stamgelatine af følgende Sammensætning: 70 g Gelatine + 15,5 g Borsyre + destilleret Vand til 500 cm³, hvilket i mindre Flasker opbevaredes i Iskælder ved 2—3° C. Umiddelbart før Forsøgets Begyndelse smeltedes 200 g Stamgelatine ved c. 40° C. og tilbandedes 100 cm³ $\frac{n}{5}$ NaOH og destilleret Vand til 400 cm³. I Reagensglasserier fyldtes i hvert Glas 3 cm³ af denne Gelatine og saa meget 0,9% holdig Klornatriumopløsning, at det samlede Volumen efter den senere Tilsætning af Enzymopløsning udgjorde 6 cm³. Gelatineglassene anbragtes i Vandbade ved de respektive Temperaturer og c. 10—15 Minutter senere tilsattes Enzymet; for at forhindre Svækkelse af Enzymopløsningen (Fortyndinger af Ekstrakt C 1912) forvarmedes denne ikke, men da der i intet Tilfælde tilsattes mere end 0,5 cm³ heraf til Gelatineblandingerne, kan det derved forårsagede Temperaturfald kun have været ringe og maa meget hurtig være blevet udlignet. Efter Forsøgstidens Udløb afkøledes Blandingerne 30 Min. i Isvand, hvorefter Aflæsningen foretoges. Med Undtagelse af Støpudetilsætningen er dette i alle Enkeltsheder den af MADSEN & WALBUM for flere Aar tilbage anvendte Teknik ved Undersøgelserne over Pepsin, Trypsin m. m.

Som PALITZSCH & WALBUM (27) angiver, kan Gelatineblandingers Stivningsevne være i høj Grad afhængig af Opløsningernes Brintionkoncentration, idet Stivningen almindeligvis foregaar langsommere, jo mere alkalisk Vædsken er, og det er derfor nødvendigt ved Anvendelsen af Gelatinesmeltningsmetoden at sørge for, at samt-

lige Prøver under Afkølingen har i hvert Fald tilnærmelsesvis samme Brintion-koncentration.

Jeg skal dog forøvrigt minde om vor Iagttagelse, at Tilsætningen af Borsyre synes at ophæve Brintionkoncentrationens Indflydelse paa Stivningstiden; i enkelte Tilfælde iagttoges det endog, at Stivningstiden for den alkaliske borsyreholdige Gelatine var mindre end for den neutrale.

I de her meddelte Forsøg over Epeiratrypsin var Brintionkoncentrationen i alle Blandinger den samme.

Som bekendt virker Hydroxylionerne spaltende paa Gelatinen, hvilken Virkning er stigende med stigende Temperatur, og det er jo klart, at Gelatinemetoden kun lader sig anvende indtil de Grænser, indenfor hvilke saadanne Spaltninger ikke i nærværdig Grad finder Sted. Da det nu ved disse Undersøgelser viste sig nødvendigt at anvende temmelig høje Temperaturer, fandt jeg det rigtigst at benytte ikke altfor alkaliske Blandinger. Brintionkoncentrationen i de ovenfor nævnte Blandinger af Gelatine, NaOH, Saltvand og Trypsin var ved 37° C. $p_H = 8,08$, en Brintionkoncentration, der er betydelig større end den for Trypsinvirkningen optimale. For at undersøge, om der ved disse Forsøgsbetingelser fandt Spaltninger af Gelatinen Sted alene som en Følge af Natronmængden, opvarmedes Blandinger af Gelatine, Natron og Saltvand 5 Timer til 71,8° C. (den længste Forsøgstid og den højeste Forsøgstemperatur) og afkøledes derpaa til 37° C.; Kontrolblandinger, der havde været opbevarede ved Stuetemperatur, bragtes til samme Temperatur, hvorefter alle Prøverne afkøledes i Isvand.

Afkølingstid i Minutter	2	3	4	5
Opvarmede Blandinger	flydende	omtrent halvflydende	omtrent fast	fast
Ikke opvarmede Blandinger	flydende	halvflydende	fast	fast

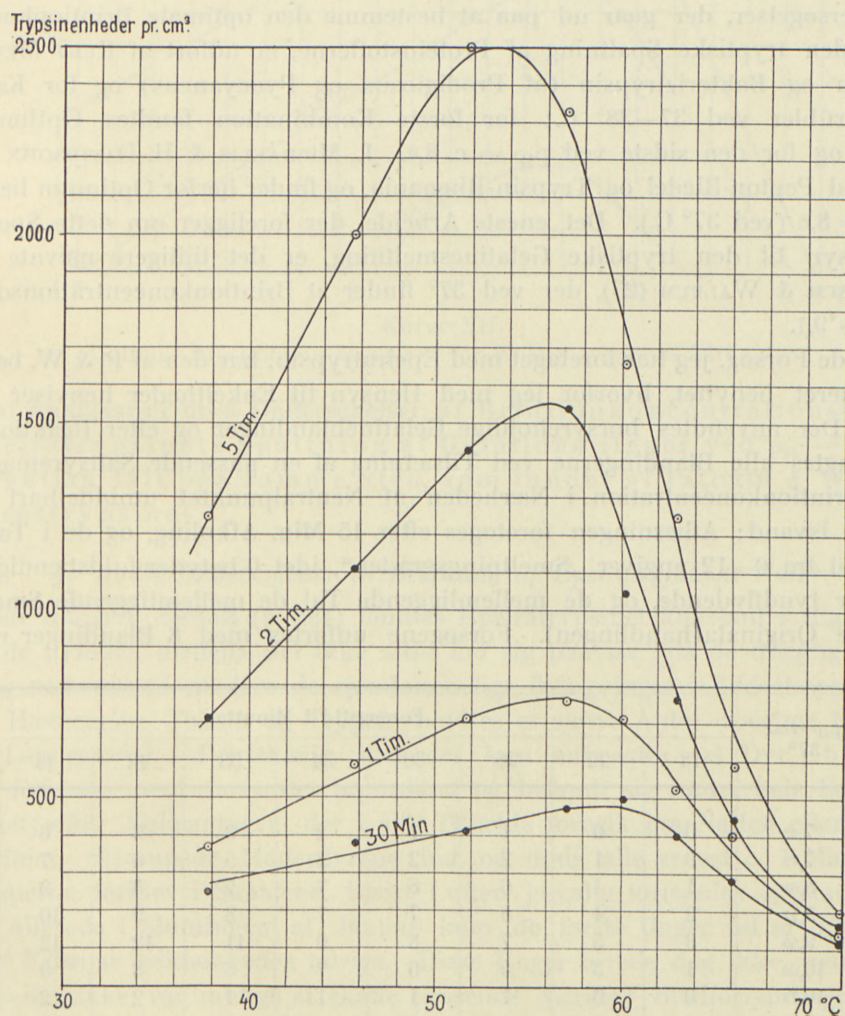
Det fremgaar heraf, at en lille Forringelse af Blandingernes Stivningsevne har fundet Sted, men denne er dog saa lille, at den næppe kan antages at have nogen Indflydelse paa Forsøgenes endelige Resultat. Man ser dog tillige heraf, at en i væsentlig Grad mere alkalisk Gelatine næppe kunde have været anvendt.

Resultatet af Undersøgelserne er sammenfattede i følgende Tabel, hvor Tallene

	37,7°		45,6°		51,7°		57,1°	
		Enheder pr. cm ³		Enheder pr. cm ³		Enheder pr. cm ³		Enheder pr. cm ³
30 Min.	0,004	250	0,0026	385	0,0024	417	0,0021	476
1 Time	0,0027	370	0,0017	588	0,0014	714	0,0013	<u>769</u>
2 Timer	0,0014	714	0,0009	1110	0,0007	1430	0,00065	<u>1540</u>
5 —	0,0008	1250	0,0005	2000	0,0004	<u>2500</u>	0,00043	2330

	60,2°		63,0°		66,1°		71,8°	
		Enheder pr. cm ³		Enheder pr. cm ³		Enheder pr. cm ³		Enheder pr. cm ³
30 Min.	0,002	<u>500</u>	0,0025	400	0,0035	286	0,008	125
1 Time	0,0014	714	0,0019	526	0,0025	400	0,0075	133
2 Timer	0,00095	1050	0,0013	769	0,00225	444	0,006	167
5 —	0,0006	1670	0,0008	1250	0,0017	588	0,005	200

angiver den mindste Mængde af Epeiratrypsinet, der ved den paagældende Temperatur og efter den anførte Forsøgstid netop formaar at fordøje Gelatinen saa vidt,

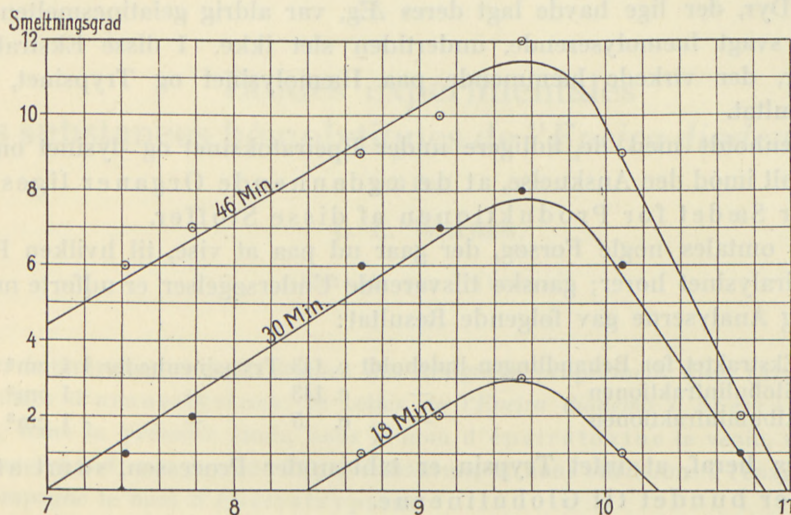


Kurve XI. Optimal Temperatur for Epeiratrypsinets Virkning.

skellig Brintionkoncentration og med Forsøgstiderne 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46 og 50 Minutter. Forsøgene er udførte med Edderkoppeserum, hvoraf 1 cm³ indeholdt 8,45 mg N.

Resultaterne er sammenstillede i foranstaaende Tabel.

Resultaterne for Forsøgstiderne 18, 30 og 46 Min. er opstillet paa Kurve XII.



Kurve XII.

Optimal Brintionkoncentration for Epeiratrypsinets Virkning.

Det fremgaar af disse Undersøgelser, at Brintionkoncentrationsoptimum for Epeiratrypsinets Spaltning af Gelatinen ligger ved $p_H = c. 9,5$, altsaa praktisk talt paa samme Sted, som fundet af PALITZSH & WALBUM for Pankreastrypsinet.

g. Andre Undersøgelser til Belysning af Epeiratrypsinets Natur.

Som tidligere omtalt (p. 394) fandtes Epeiratrypsinet konstant i Ægklumperne og hos de nyfødte, medens det ikke altid lod sig paavise hos de drægtige Dyr.

For nærmere at studere de ejendommelige Svingninger i Edderkoppernes Indhold af Hæmolysin, Toksin og Trypsin holdtes et større Antal drægtige Epeira gaaende i Laboratoriet i Petriskaale, idet der kun anbragtes eet Dyr i hver Skaal; Dyrene fodredes med fortyndet Kaninblod og befandt sig under hele Forsøgstiden udmærket; efter Æglægningen, der i alle Tilfælde foregik om Natten eller i de første Morgentimer, skrumpede Moderdyrene ind og døde alle senest c. 1 Maaned efter. Ægklumperne forblev i Skaalene, hvori Luften jævnligen fornyedes og stadig holdtes fugtig. Allerede i Slutningen af Januar kom de første Unger ud af Æggene, og i Løbet af Februar udklækkedes talrige. Disse Unger levede dog ikke mere end 2-3 Uger, da det ikke var muligt at skaffe passende Næring; Blodfortyndinger rørte de ikke, derimod gerne rent Vand.

Det viste sig ved talrige Forsøg, at Ekstrakterne af de frisklagte Æg altid var meget stærkt virksomme saavel paa Blodlegemer som paa Gelatine, medens Ekstrakterne af de fleste af de drægtige Dyr ikke smeltede Gelatine, hvorimod de altid var stærkt hæmolytiske. Ekstrakterne af de nyfødte Unger saavel som af de 2—3 Uger gamle var altid og lige saa stærkt virkende som Ekstrakter af Æggene. Ekstrakter af Dyr, der lige havde lagt deres Æg, var aldrig gelatinesmeltende og som Regel kun svagt hæmolyserende, undertiden slet ikke. I disse Ekstrakter søgtes efter Stoffer, der virkede hæmmende paa Hæmolysinet og Trypsinet, men uden positivt Resultat.

Sammenholdt med de tidligere under Epeiratoksinet og -lysinet omtalte Forhold peger alt imod den Anskuelse, at de ægdannende Organer ligesom selve Æggene er Sædet for Produktionen af disse Stoffer.

P. 390 omtales nogle Forsøg, der gaar ud paa at vise, til hvilken Proteinstofgruppe Epeiralysinet hører; ganske tilsvarende Undersøgelser er udførte med Epeira-trypsinet, og Analyserne gav følgende Resultat:

Ekstraktet før Behandlingen indeholdt	c. 143	Trypsinenheder	i 1 cm ³
Globulinfraktionen	—	c. 143	— 1 cm ³
Albuminfraktionen	—	c. 5	— 1 cm ³

Det ses heraf, at intet Trypsin er tabt under Processen, samt at Epeira-trypsinet er bundet til Globulinerne.

Etudes expérimentales sur les substances hémolytiques de l'*Epeira diadema*, Walck.

Par

L. E. WALBUM.

(Extrait par l'auteur.)

Les hémolysines caractéristiques des Araignées proprement dites (*Araneinae*) devant être qualifiées d'araneilysines, et celles de l'*Epeira diadema* d'épeiralysines, nous désignons, dans la présente étude, sous le nom d'épeiratoxine le venin, mortel aux animaux à sang chaud, que possède l'*Epeira diadema*, et nous attribuons à l'enzyme trypsinoïde qui l'accompagne le nom d'épeiratrypsine.

La sécrétion de la glande à venin donne une réaction qui oscille entre des extrêmes très acide et très alcalin; d'après les recherches que nous rapportons ici, elle serait alcaline dans la plupart des cas.

Cette sécrétion contient des matières protéiques coagulables dont la température de coagulation est à peu près celle de la grande majorité de ces substances. La morsure de l'*Epeira diadema* est mortelle aux mouches, qui succombent du fait de l'injection venimeuse qui l'accompagne et non pas, comme le supposait Blackwell, par le seul effet de la lésion mécanique. C'est la ou les premières morsures qui tuent, la glande à venin se vidant vite; il semble toutefois qu'un repos de quinze minutes suffise à la glande à venin pour sécréter une dose fatale à une mouche.

L'injection intraveineuse d'environ 0,04 g de sécrétion, opérée sur un lapin (840 g), n'a pas provoqué de symptômes d'intoxication, pas plus que la même dose reçue en injection intrapéritonéale par une souris (7 g).

L'épeiratoxine, dont on a constaté la présence dans la liqueur sanguine des Épeires, est mortelle aux animaux susdits, même injectée en doses beaucoup plus faibles. Si l'on considère que cette substance n'existe dans le sang des Épeires qu'à des époques déterminées de l'année et qu'au contraire la sécrétion de la glande à venin a lieu pendant toute la vie de l'animal, il ne paraît pas probable que le venin glandulaire et l'épeiratoxine soient identiques.

La sécrétion de la glande à venin ne contient pas d'hémolysine efficace à l'égard des globules rouges de lapin, et l'addition de lécithine ne confère pas à la sécrétion une efficacité hémolytique.

Le venin sécrété ne renferme pas d'enzyme protéolytique (exerçant une action liquéfiante sur la gélatine).

La sécrétion salivaire exerce une action protéolytique très efficace par réaction alcaline faible. Dans cette sécrétion, la présence d'hémolysines (sang de lapin) n'a pas été constatée.

L'émpeiratoxine est identique à la substance toxique, mortelle aux animaux à sang chaud, qui a été trouvée par Kobert dans l'Épeire diadème (Toxalbumine de Kobert).

Dans la plupart des cas, on s'est servi d'extraits d'animaux entiers, macérés dans la proportion de 10 pour 100 dans une solution de NaCl à 0,9%. Ces extraits dominaient le plus souvent une réaction amphotère sur papier de tournesol. L'extrait A offrait, à 18° centigrades, la concentration en ions hydrogène $p_H = 6,98$; sa teneur en matière sèche était de 2,17%, en matières organiques: de 1,29%; un centimètre cube de l'extrait contenait 1 mg, 4 d'azote.

Le sérum d'épeire, utilisé dans plusieurs essais, était obtenu en perçant les grands vaisseaux sanguins de la région inférieure du céphalothorax. Le sang se coagule vite en formant un très petit caillot blanchâtre et séparant un sérum, ordinairement limpide, qui donne sur papier de tournesol, une réaction alcaline. Le mesurage électrométrique a donné, à 18°, les concentrations en ions hydrogène $p_H = 7,63$ et $7,73$, respectivement, dans deux échantillons différents. Ces valeurs étant sans doute un peu trop alcalines, il paraît probable, que la concentration ionique propre de la liqueur sanguine des Épeires est assez voisine de celle des Mammifères. Les deux échantillons de sérum avaient les densités respectives 1,0151 et 1,0147; leur teneur en matière sèche était de 6,93% et de 6,84%. D'ailleurs, la teneur du sang en matière sèche et, partant, sa densité diminueront considérablement après l'absorption de fortes quantités de liquide; lorsque, au contraire, l'animal aura été tenu "à sec" pendant longtemps, ces deux valeurs s'en trouveront augmentées.

Après injection intraveineuse du venin, le processus d'intoxication présente chez les lapins la marche suivante. Immédiatement après l'injection, le sujet ne présentera d'abord aucun symptôme de malaise; mais il ne tardera pas à s'assoupir et restera immobile pendant quelque temps; quelques minutes seulement avant la mort, des secousses convulsives violentes agiteront l'animal (en avant et en arrière); elles ne dureront le plus souvent qu'une minute, après quoi l'animal devient dyspnéique et meurt.

Après injection intrapéritonéale sur souris, les convulsions ne se produisent pas; l'assoupissement survient vite, suivi d'insensibilité aux excitations extérieures, et le sujet s'éteint généralement dans l'attitude prise au début du processus.

Les minima mortels de l'extrait A et du sérum d'épeire, injectés des deux manières ci-dessus indiquées, étaient les suivants par kilogramme de lapin et par kilogramme de souris:

	Lapin		Souris	
	cm ³	Mat. organ. en mg	cm ³	Mat. organ. en mg
Extrait A	0,014	0,181	5	63
Sérum d'épeire . . .	0,03	2,04	2,5	170

Dans le cas considérés, l'action toxique des matières organiques du sérum était donc environ 11 fois moins intense pour les lapins et environ 2,7 fois moins intense pour les souris que celle des matières organiques de l'extrait tiré de l'animal tout entier.

Il paraît en résulter que l'épeiratoxine n'est pas formée dans le sang même de l'animal, mais dans un ou plusieurs organes abdominaux, d'où il est versé, successivement, dans la circulation.

La teneur en épeiratoxine de l'Épeire est très variable suivant les saisons: pendant les mois d'été on n'en a pas constaté la présence; ce n'est qu'au cours de la seconde moitié du mois d'août ou de la première quinzaine de septembre que la toxine fait son apparition. Son début coïncide donc avec le développement des œufs dans les femelles fécondées, et il n'y a pas de doute que l'apparition des principes toxiques en question ne soit en rapport étroit avec la formation des œufs. La toxine se trouve de préférence dans les œufs. Elle y reste enfermée pendant l'hiver, et après l'éclosion, au printemps, on la retrouve dans les Épeires nouveau-nées; au cours du deuxième ou troisième mois de leur existence, elle disparaît.

Aucune des Épeires mâles traitées n'a été trouvée porteuse d'une quantité appréciable d'épeiratoxine.

L'épeiratoxine peut devenir antigène, son injection donnant naissance à des anticorps spécifiques. La formation de l'épeiraantitoxine dans les animaux immunisés a lieu selon les lois générales d'immunisation active.

Les sérums normaux de chèvre, mouton, cheval, bœuf, lapin, cobaye, pigeon ne neutralisent pas l'action de l'épeiratoxine. Le sang des moutons, chèvres, lapins et cobayes auxquels on administrait depuis un mois une pâte d'épeires broyées et de biscuit pulvérisé, ne présentait pas une proportion appréciable d'antitoxine.

L'immunité produite par immunisation active se laisse transmettre, par voie passive, à d'autres individus. L'immunité ainsi obtenue chez les animaux neufs (lapins) est de courte durée; c'est à peine si elle peut être constatée 3 à 4 jours après l'injection du sérum antitoxique (de moutons immunisés).

Les lapins intoxiqués par l'épeiratoxine peuvent être sauvés de la mort moyennant injection antitoxine, à condition toutefois que l'injection intraveineuse du sérum ait lieu quelque temps avant le début des convulsions caractéristiques; sinon, on arrive tout au plus à retarder la mort.

L'épeiralysine est identique à l'hémolysine découverte par Koberth chez les *Épeira diadema* et étudiée ensuite de plus près par Sachs, qui lui donna le nom d'"arachnolysine".

Action sur les globules du sang.

L'épeiralysine dissout les globules rouges de rat, lapin, singe, poule, souris, homme, bœuf, chèvre, oie; elle se montre surtout efficace à l'égard des globules de rat, et particulièrement faible vis-à-vis des globules d'oie. Les globules de pigeon sont peu sensibles; ceux de cheval, chèvre, porc, chien, cobaye et grenouille sont tout à fait réfractaires.

Un phénomène qui n'est pas rare dans les essais effectués avec l'épeiralysine et qui a

déjà été constaté avec quelques autres hémolysines, est celui de grandes doses de venin restant sans action hémolytique, tandis que l'action atteint sa pleine efficacité (hémolyse totale) après des doses même beaucoup plus petites; il se produit surtout lorsqu'on opère avec des extraits fraîchement préparés d'épeires récemment tuées.

La substance hémolytique est particulièrement abondante dans l'abdomen: dans le cas considéré, les matières organiques contenues dans l'extrait tiré de l'abdomen étaient 50 fois plus efficaces que celles extraites du céphalothorax et environ 530 fois plus efficaces que l'extrait des membres. Ces relations étaient les mêmes à peu près pour l'épeiratoxine. Sous bien des rapports, le pouvoir toxique semble aller de pair avec le pouvoir hémolytique.

On constate en effet ceci:

1° Absence de la toxine aussi bien que de l'hémolysine dans l'Épeire pendant les mois d'été; apparition absolument simultanée des deux substances vers l'automne.

2° Présence des deux substances dans les œufs et dans les individus nouveau-nés pendant le premier mois de vie, après quoi elles disparaissent dans le courant de 2 ou 3 mois.

3° L'apparition de l'une et l'autre substance se borne aux femelles; aucune des deux substances n'a été rencontrée chez les mâles.

4° D'après l'analyse des extraits, les deux substances sont liées au même groupe de substances protéiques.

5° Le chauffage fait disparaître simultanément — à la même température et avec la même vitesse — la faculté hémolytique et la faculté toxique.

6° Dans des liquides suffisamment acides ou alcalins, les deux substances se détruisent avec la même vitesse par les mêmes concentrations en ions hydrogène et hydroxyle.

7° Les deux substances peuvent agir en antigènes et la formation des deux anticorps semble présenter alors des allures parallèles dans un seul et même individu.

Il est donc probable que les résultats obtenus avec l'épeiralysine se laissent appliquer directement à l'épeiratoxine, et réciproquement.

Aux premiers jour d'automne, on rencontre des animaux à sang non hémolytique et dont le céphalothorax aussi bien que les pattes fournissent également des extraits non hémolytiques, tandis que les extraits de l'abdomen sont d'une hémolyse assez active; à l'arrière-saison, la teneur toxique et hémolytique du sang atteindra une portion importante, comme nous l'avons dit plus haut.

Il a été constaté qu'un extrait fraîchement préparé d'Épeires récemment tuées était rendu plus actif par 48 heures de repos (en présence de toluène) à la température du laboratoire; cette augmentation de l'efficacité du venin est peut-être de même nature (enzymatique?) que celle qui a lieu dans les individus vivants pendant les mois d'automne.

La production d'antilyesine par immunisation s'est passée dans tous les détails exactement comme la fabrication de l'antitoxine.

Effets du chauffage et du refroidissement.

L'épeiralysine dissoute se détruit vite aux températures comprises entre 60° et 70°

La destruction par chauffage de l'épeiralysine dépend beaucoup de la

concentration de la solution considérée, en ce sens que les solutions le plus diluées se détruisent le plus vite. Dans une solution au $\frac{1}{20000}$, une atténuation prononcée se laisse constater après un séjour de 4 heures à 0° ; dans une solution au $\frac{1}{40000}$, traitée de même, la présence d'hémolysine ne peut pas être constatée.

Une proportion, dans la solution, de 3% de sérum normal de lapin est d'un effet protecteur considérable. Dans une solution à $\frac{1}{60000}$ de hémolysine additionnée de 3% de sérum normal, on n'a pas constaté la moindre diminution de l'intensité, même après 4 heures de chauffage à 40° . L'influence du sérum normal est probablement en partie celle d'un "tampon" ayant pour effet de maintenir à peu près constante la concentration en ions hydrogène.

Les solutions d'épeiralysine se trouvent sensiblement atténuées après 10 jours de séjour à des températures basses ($\div 16^{\circ}$ et $\div 80^{\circ}$) et la vitesse de destruction augmente à mesure que la température baisse. Les expériences de refroidissement proprement dites ont été effectuées à $\div 180^{\circ}$ (air liquide); dans ces conditions, l'atténuation se produit plus vite et dans des proportions plus grandes dans les extraits frais que dans ceux de date moins récente: de l'extrait d'Épeire conservé pendant 1 an environ, à $\div 16^{\circ}$ n'offrait aucune altération.

Des essais analogues ont été entrepris d'autres substances:

Des solutions de trypsine (Rhenania), de staphylolysine et de vibriolysine gardaient intact leur degré d'efficacité.

Le refroidissement (8 jours, à $\div 180^{\circ}$) rendait assez efficace une solution de tétanolysine déjà ancienne et qui avait perdu son activité: le pouvoir hémolytique étant neutralisé par l'antily sine tétanique il faut croire que sa recrudescence était due à l'activation de la tétanolysine par le refroidissement.

Des solutions de venins de cobra, d'abeille et de guêpe gagnaient considérablement en activité quand on les soumettait à la réfrigération.

Comme le montrent ces expériences, il faut choisir avec beaucoup de soin la température à laquelle on conserve de telles solutions de nature inconnue; les températures voisines de zéro seront sans doute souvent préférables.

Atténuation dans les liquides acides et alcalins.

L'épeiralysine est décomposé par les liquides suffisamment acides ou alcalins. Les essais (durée: 2 heures; température: 37°) ont montré que la destruction se faisait vite à des concentrations ioniques où p_H était inférieur à 3,2 ou supérieur à 10,1; lorsque p_H est compris entre 5,5 et 7,5 environ, la décomposition n'a pas lieu.

Optimum thermique.

L'action de l'épeiralysine sur les globules rouges de lapin présente un optimum thermique qui tend à se déplacer vers des températures moins élevées à mesure qu'on prolonge la durée d'action. Dans les conditions expérimentales ci-dessus indiquées (à 37° , $p_H = 7,28$), l'optimum thermique devenait, après 10 minutes d'action: environ 20° , après 1 heure d'action: environ 20° , après 2 heures: environ 18° , après 5 heures: environ 16° .

La cause de ces déplacements ne doit probablement pas être attribuée uniquement à l'influence directe de la température.

Optimum de concentration ionique.

De même qu'elle dépend de la température, l'action de l'épeiralysine dépend également de la concentration ionique du liquide en expérience.

Des expériences effectuées sur des émulsions de globules rouges de lapin et de bœuf ont donné des *optima nettement marqués, situés respectivement vers $p_H = 7,10$ (globules de lapin) et vers $p_H = 7,40$ (globules de bœuf); à partir de ce point optimal, l'action allait en diminuant des deux côtés.*

Dans toute recherche sur l'hémolyse, l'usage se recommande de "tampons" convénables ajoutés aux mélanges considérés. A moins que des circonstances particulières ne s'y opposent, il sera recommandable d'utiliser le sérum propre des globules à la concentration de 2-3 %.

Autres recherches sur la nature de l'épeiralysine.

L'épeiralysine ne saurait être classée dans les hémolysines complexes, les essais faits jusqu'à ce jour n'ayant pas résulté en sa décomposition en "ambocepteur" et "complément". Elle a plutôt la caractère d'une vraie toxine: on y constate la présence des deux facultés spéciales aux toxines proprement dites, faculté fixatrice à l'endroit des antitoxines (faculté immunisante) et faculté toxique.

Après chauffage à 65°, pendant 40 minutes, du sérum d'épeire, l'aptitude hémolytique disparaît complètement; mais en même temps l'hémolysine ainsi inactivée est devenue susceptible de fixer des quantités considérables d'épeiralysine. Cette aptitude antilytique semble présenter une certaine spécificité: elle est incapable de neutraliser des quantités minimales de vibriolysine et de staphylolysine. En chauffant ultérieurement le sérum d'épeire on fera disparaître le pouvoir antihémolytique, et cela aux mêmes températures ou s'opère la destruction des antilytines et antitoxines spécifiques du processus d'immunisation.

En immunisant des lapins à l'aide d'un extrait d'épeires préparé pendant les mois d'été, c'est-à-dire avec des individus non hémolytiques, on détermine néanmoins, dans les animaux traités, la formation d'antilytine; il semble donc que le pouvoir immunisateur, fixateur d'antitoxines, soit inhérent aux épeires et que le pouvoir toxique fasse seul défaut pendant une partie de l'année.

Après précipitations successives d'extraits d'épeires avec le sulfate d'ammonium, on obtient une solution qui se laisse saturer jusqu'au tiers par ce sel sans qu'il se produise de précipitation. Donc, les englobulines proprement dites font entièrement défaut. En ajoutant ultérieurement du $(NH_4)_2 SO_4$ jusqu'à saturation à moitié, on fait précipiter les pseudo-globulines; et après saturation complète de la liqueur filtrée, les albumines sont précipitées.

La proportion globale de matières protéiques se compose de 66% environ de globulines et de 34% d'albumines.

C'est dans les protéines albumineuses que l'épeiralysine se trouve de préférence concentrée.

La fixation de la lysine par son antilyisine ne s'opère pas subitement, mais petit à petit; à la température de 18°, le processus semble s'accomplir en 1 heure environ.

L'épeiratrypsine. Une enzyme tryptique se rencontre dans la sécrétion salivaire des Épeires, et dans le sérum sanguin de ces animaux on a également constaté la présence d'une telle enzyme. Les extraits de l'abdomen étaient souvent particulièrement efficaces tandis que ceux qu'on tirait du céphalothorax et des pattes n'ont jamais contenu des doses d'enzyme assez considérables pour que la technique utilisée par nous ait permis d'en constater la présence.

Dans les cocons d'œufs et dans les animaux nouveau-nés, l'épeiratrypsine est, semble-t-il, constamment présente. Au cours des mois d'été, on en a pu démontrer la présence dans des cas isolés, et en automne, quand le développement des œufs est très avancé, elle apparaît de temps en temps; cependant des extraits de femelles fécondées se sont souvent montrés absolument inactifs. Dans les individus mâles, je n'ai jamais pu constater la présence d'une telle enzyme. Pour ce qui est de savoir si les animaux sont quelquefois porteurs de substances neutralisatrices, ou bien si les enzymes y existent par intermittence sous des formes inactives (trypsinogène), c'est une question qui n'est pas facile à trancher; quoi qu'il en soit, j'incline à croire que c'est dans ce sens qu'il faut chercher la solution et que la trypsine existe en tout saison.

Le sérum normal de chèvre et de bélier contient des proportions notables et égales d'antitrypsine; l'immunisation prolongée de ces animaux par voie d'injections subcutanées d'extraits actifs n'a pas fait monter la proportion d'antitrypsine. L'épeiratrypsine se décompose par la chaleur aux mêmes températures à peu près que l'épeiratoxine et l'épeiralyisine; il semble pourtant que ces dernières soient un peu plus stables à la chaleur.

Après un refroidissement prolongé par l'air liquide à -180° , l'action protéolytique d'un extrait absolument frais se trouvait d'abord augmentée: après 24 heures environ de refroidissement un tel extrait était environ 5 fois plus efficace qu'au début; en continuant le refroidissement, on voyait l'action s'atténuer et devenir, après 5 à 6 jours, sensiblement inférieure à l'action primitive. Dans le cas d'un extrait déjà ancien, le refroidissement n'avait pas d'influence sur l'action enzymatique.

L'épeiratrypsine se décompose dans les liquides suffisamment acides ou alcalins. Dans les conditions expérimentales ci-dessus indiquées, la destruction s'opérait vite lorsque p_{H^+} était inférieur à 3,8 ou supérieur à 12,0; aux concentrations ioniques comprises entre $p_{H^+} = 4,6$ environ et $p_{H^+} = 10,1$ environ, l'action primitive persistait.

La température optimum pour l'efficacité tryptique était située vers 55° dans les essais effectués ($p_{H^+} = 8,08$, à 37°); mais, à mesure qu'on augmentait la durée des expériences, elle se déplaçait jusqu'à 0° . Après une durée d'expérience de 30 minutes, l'optimum se trouvait située vers 59° , et, après 5 heures, il a été constaté à 53° environ.

L'optimum de concentration ionique, à 37° , a été relevé pour ce scission tryptique (de gélatine) à $p_{H^+} = 9,5$ environ; pratiquement parlant, il coïncide avec le point trouvé par Politzsch et Walbum pour la trypsine pancréatique.

L'examen des divers états de l'épeiratrypsine après précipitations successives avec $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ fait voir que l'épeiratrypsine est fixée par les seules globulines.

Dans le tableau ci-dessous, on trouvera enregistrés quelques résultats obtenus par des expériences effectuées sur l'épeiralysine (= -toxine?) et l'épeiratrypsine. Les essais ont tous été réalisés avec des extraits tirés de l'animal tout entier (Extrait A).

	Épeiralysine	Épeiratrypsine
Effets du chauffage	Se décompose vite entre 60 ° et 70 °	Même chose, avec pourtant un peu plus de thermolabilité
Effets du refroidissement jusqu'à ÷ 180 °	Les extraits frais sont atténués. Les extraits anciens ne sont pas influencés	Les extraits frais augmentent d'efficacité pour s'atténuer en- suite. Les extraits anciens ne sont pas influencés.
Effets produits par les acides et par les bases (2 heures, à 37 °)	Décomposition complète à $p_{H^*} < 3,2$ ou $> 10,1$; atténua- tion négligeable à p_{H^*} compris entre 6,5 et 7,5	Décomposition complète à $p_{H^*} < 3,8$ ou $> 12,0$; pas d'at- ténuation aux p_{H^*} compris entre 4,6 et 10,1
Optimum thermique, pour l'efficacité.	($p_{H^*} = 7,28$, à 37 °). Après 10 minutes: 32 ° environ. Après 5 heures: 16 ° environ	($p_{H^*} = 8,08$, à 37 °) Après 30 minutes: 59 ° environ. Après 5 heures: 53 ° environ
Optimum de concentration ionique, pour l'efficacité (2 heures, à 37 °)	Globules r. de lapin à $p_{H^*} = 7,2$ environ	Gélatine à $p_{H^*} = 9,5$ environ
Précipitation après saturation à moitié avec $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ (Globulines)	Relativement peu	Tout
Précipitation après saturation du liquide restant avec $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ (Albumines)	Beaucoup plus de la moitié	Rien

LITTERATURFORTEGNELSE

1. OZANAM: Sur le venin des Arachnides et son emploi en théráp. etc. Paris (1856); refer. i Schmidts Jahrb. Bd. 93 (1857) p. 45.
2. KOBERT, R.: Beiträge zur Kenntniss der Giftspinnen, Stuttgart (1901). Monografi.
3. v. LINSTOW, OTTO: Die Gifttiere und ihre Wirk. auf den Menschen, Berlin (1894); cit. efter Kobert (2).
4. CREMER, L. C.: Schmidts Jahrbücher, Bd. 225 p. 239.
5. FOREL, A.: Bull. de la Soc. Vaudoise, Vol. XIV p. 30; cit. efter Kobert (2).
6. MOTSCHULSKY & BECKER, A.: Bull. de Moscou (1855) p. 472; cit. efter Kobert (2).
7. SCHTSCHENSNOWITSCH: St. Petersburger med. Woch. (1870) p. 54; cit. efter Kobert (2).
8. JÜHLING: Die Thiere in der deutschen Volksmedizin alter und neuer Zeit. Mitweida (1900).
9. BLACKWELL: Transact. of the Linnean Soc. (Zool.) London, Bd. XXI p. 30.
10. BERTKAU: Trochels Arch. f. Naturgesch. (1870) p. 119; cit. efter Kobert (2).
11. MENGE, A.: Schriften der naturforsch. Gesellsch. zu Danzig. Bd. 4 (1843); cit. efter Kobert (2).
12. WESTBERG: Korrespondenzblatt Nat. Ver. Riga. Bd. 43 (1900) p. 91; cit. efter Kobert (2).
13. SACHS, H.: Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. etc. Bd. 2 (1902) p. 125.
14. BELONOWSKY, G.: Biochem. Zeitschr. Bd. V. (1907) p. 65.
15. KONSTANSOFF, S. W.: Russk. Wratsch. (1907) No. 17 og 22; refer. i MAASS: Tierische Gifte i Oppenheimers Handbuch der Biochemie.
16. BERTKAU: Arch. mikr. Anatom. 23 (1884) og 24 (1885).
17. GRIFFITHS, A. B. og JOHNSTONE, A.: Phys. of Invertebrata (1892). Smlg. Proc. Roy. Soc. Edinburgh. XV 113; cit. efter Kobert (2).
18. PLATEAU: Bull. Acad. roy. de Belgique (2) XLIV No. 8.
19. KOBERT, R.: Pflüg. Archiv. Bd. 99 (1903).
20. FAUST, E. S.: Die tierischen Gifte, Braunschweig (1906).
21. BANG, J. og OVERTON E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 31 (1911) p. 243.
22. MADSEN, TH.: I Kraus & Levaditi: Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immun. B. I.
23. FLEXNER, S. og NOGUCHI, H.: Univ. of Pensylv. Bull. Nov. (1902).
24. DELEZENNE: Compt. rend. Acad. des Sciences (1902).
25. FERMI, CL.: Arch. f. Hygiene. Bd. 12 (1891) p. 242 og Bd. 55 (1906) p. 142.
26. MADSEN, TH. & WALBUM, L. E.: Se Arrhenius: Immunochemie (1907).
27. PALITZSCH, S. & WALBUM, L. E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 47 (1912) p. 1.
28. HASSELBALCH, K. A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 30 (1911) p. 317.
29. LUNDSGAARD, CHR.: Biochem. Zeitschr. Bd. 41 (1912) p. 247.
30. HASSELBALCH, K. A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 49 (1913).
31. BAGGERD, W.: Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 10 p. 150—167.
32. HANSEN, H. J.: Danske Spindeldyr. Zoologia Danica. 3. og 4. H.
33. PAULY, M.: Der Regenwurm; der illustr. Tierfreund, Graz (1896); cit. efter Faust (20).

34. YAGI: Arch. intern. de pharmacodyn. et de thérap. Bd. 21 (1911), ref. i Berl. klin. Woch. No. 37 (1911).
35. KOBERT, R.: Ueber Gifffische und Fischgifte; Foredrag (1905); cit. efter E. Faust: Die tierischen Gifte (20).
36. BRIEGER, L. og EHRLICH, P.: Zeitschr. f. Hygiene und Inf. Bd. 13 (1893) p. 336.
37. SALOMONSEN, C. J. & MADSEN, TH.: Ann. de l'Inst. Pasteur (1897). Tom. 11.
38. — — — Ann. de l'Inst. Pasteur (1899). Tome 13.
39. MADSEN, TH. og WALBUM, L. E.: Overs. o. d. kgl. Danske Videnskabernes Selsk. Forhandl. No. 3 (1904) og Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 36 (1904) p. 242.
40. MORGENROTH, J.: Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 26 (1899) p. 349.
41. BULLOCH, W.: Transact. of the Pathol. Society of London (1901).
42. JØRGENSEN, A. og MADSEN, TH.: Festskr. v. Indv. af Statens Serum Institut (1902).
43. LIPPMANN: Mediz. Klinik. (1910) No. 38.
44. EHRLICH, P.: Deutsche med. Woch. (1891) p. 976.
45. JØRGENSEN, A. & MADSEN, TH.: Festskr. v. Indvielsen af Statens Serum Institut (1902).
46. MADSEN, TH.: Festskr. v. Indvielsen af Statens Serum Institut (1902).
47. WALBUM, L. E.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 12 (1912) p. 546.
48. NOGUCHI, H.: Overs. o. d. kgl. Danske Vidensk. Selsk. Forh. (1906) og Comm. de l'Inst. Sérothérap. de l'État Danois, Tome I (1906).
49. SACHS, H.: Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 34 (1903) p. 686.
50. MADSEN, TH. & WALBUM, L. E.: Overs. o. d. kgl. Danske Vidensk. Selsk. Forh. No. 6 (1904) og Comm. de l'Inst. Sérothérap. de l'État Danois, Tome I (1906).
51. LEVY, R.: Compt. rend. Acad. des sciences. Tome 154 (1912) p. 77.
52. MADSEN, TH. & FAMULENER, L. W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 11 (1908) p. 186 og Comm. de l'Inst. Sérothérap. de l'État Danois. Tome III (1909).
53. MADSEN, TH. & WALBUM, L. E.: Festschrift f. Olof Hammersten, X (1906).
54. — — — Se Arrhenius: Immunochemie (1907) p. 58.
55. STRENG, OSW.: Zeitschr. f. Hygiene u. Inf. Bd. 62 (1909) p. 281.
56. SØRENSEN, S. P. L.: Enzymstudier II, Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet Bd. 8. 1. H. (1909) og Biochem. Zeitschr. Bd. 21 (1909) p. 131.
57. MADSEN, TH. & WALBUM, L. E.: Overs. o. d. kgl. Danske Vidensk. Selsk. Forh. No. 6 (1904) og Comm. de l'Inst. Sérothérap. de l'État Danois. Tome I. (1906).
58. MADSEN, TH. & NOGUCHI, H.: Overs. o. d. kgl. Danske Vidensk. Selsk. Forh. No. 6 (1904) og Comm. de l'Inst. Sérothérap. de l'État Danois. Tome I. (1906).
59. MICHAELIS, L. & SKWIRSKY, P.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 4 (1910) p. 357.
60. SØRENSEN, S. P. L.: Über die Messung und Bedeut. der Wasserstoffionenkoncentration bei biol. Prozessen in Ergebn. d. Physiol. von L. Ascher u. K. Spiro (1912).
61. WALBUM, L. E.: Brintionkoncentrationens Betydning for Hæmolysen. Overs. o. d. kgl. Danske Vidensk. Selskabs Forhandl. No. 4 (1914).
62. EHRLICH, P. & MORGENROTH, J.: Berlin. klin. Woch. (1899) No. 1.
63. v. EISLER, M.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 2 (1909) p. 159.
64. HEKTOEN, L. & RÜDIGER, G. F.: The Journ. of Infect. diseases. Vol. I (1904) p. 379.
65. LEVY, R.: Compt. rend. Acad. sc. Tome 155 (1912).
66. SMIRNOW, G. A.: Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 21 (1897) p. 621.
67. ARTHUS, M. og STAWSKA, B.: Compt. rend. Acad. sc. Tome 153 (1911) p. 355.
68. VERNON, M.: Journ. of Physiol. 27 (1901) p. 288.
69. HOUGARDY, A.: Arch. intern. Physiol. IV (1907) p. 360.
70. DELEZENNE, C.: Soc. Biol. 55 (1903) 27 og 132.
71. SACHS, H.: Fortschr. d. Medicin. XX (1902) p. 425.
72. SAMUELY, F.: Oppenheimers Handb. d. Biochemie I (1910) p. 527.
73. ACHALME, P.: Ann. de l'Inst. Pasteur XV (1901) p. 737.
74. JOCHMANN, G. og KANTOROWICZ, A.: Münch. med. Woch. (1908) No. 14.

75. v. BERGMANN og BAMBERG: Berlin. klin. Woch. (1908) p. 1396.
 76. LANDSTEINER, K.: Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 38 (1905) p. 344.
 77. v. EISLER, M.: Ber. d. Wien. Acad. 114. Abt. III (1905); cit. efter L. Michaelis i Oppenheimers Handb. d. Biochemie. Bd. II. 1. (1910).
 78. BERGELL, P. & SCHÜTZE, A.: Zeitschr. f. Hygiene u. Inf. Bd. 50 (1905) p. 305.
 79. CALMETTE, A.: i Kolle og Wassermann: Handb. d. pathog. Mikroorgan. Bd. II. (2. Udgave 1913).
 80. BIERNACKI: Z. f. Biologie. Bd. 28, p. 62.
 81. HAIDENHAIN: Pflüg. Arch. X, p. 557.
 82. ROBERTS: cit. efter Gamgee: Phys. Chemie d. Verdauung (1897).
 83. OPPENHEIMER, C.: Die Fermente, algem. Theil.
 84. VERNON, M.: Journ. of Physiol. Bd. 31, p. 346.
 85. MEYER, KURT.: Biochem. Zeitschr. Bd. 32 (1911) p. 275 og 276.
 86. MICHAELIS, L. og DAVIDSOHN, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 36 (1911) p. 280.
-

INDHOLDSFORTEGNELSE

	Side
Forord.....	319
Indledning.....	321
A. Undersøgelser over Giftkirtelens Sekret.....	330
B. Undersøgelser over Epeiratoksin, -lysin og -trypsin.....	340
I. Epeiratoksin.....	340
a. Hvor i Edderkopperne findes Epeiratoksinet?.....	345
b. Forekommer Epeiratoksinet i Edderkopperne til alle Aarstider?.....	346
c. Kan Epeiratoksinet optræde som Antigen?.....	350
II. Epeiralysin.....	360
a. Hvilke Dyrs Blodlegemer opløses af Epeiralysin?.....	361
b. Hvor i Edderkopperne findes Epeiralysin, og forekommer det til alle Aarstider?.....	362
c. Kan Epeiralysin optræde som Antigen?.....	364
d. Høje og lave Temperaturers Indflydelse paa Epeiralysinets Sønderdeling.....	366
e. Brintionkoncentrationens Indflydelse paa Epeiralysinets Sønderdeling.....	375
f. Den optimale Temperatur for Epeiralysin-virkningen.....	377
g. Den optimale Brintionkoncentration for Epeiralysinets Virkning.....	380
h. Andre Undersøgelser til Belysning af Epeiralysinets Natur.....	382
III. Epeiratrypsin.....	392
a. Hvor i Edderkopperne findes Epeiratrypsin, og forekommer det til alle Aarstider?.....	393
b. Kan Epeiratrypsin optræde som Antigen?.....	395
c. Høje og lave Temperaturers Indflydelse paa Epeiratrypsinets Sønderdeling.....	396
d. Brintionkoncentrationens Indflydelse paa Epeiratrypsinets Sønderdeling.....	398
e. Den optimale Temperatur for Epeiratrypsinets Virkning.....	398
f. Den optimale Brintionkoncentration for Epeiratrypsinets Virkning.....	402
g. Andre Undersøgelser til Belysning af Epeiratrypsinets Natur.....	403
Résumé.....	405
Litteraturfortegnelse.....	413

